

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2003 年 4 月 24 日 (24.04.2003)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 03/033493 A1(51) 国際特許分類: C07D 413/06,  
417/06, A61K 31/423, 31/427, 31/454, A61P 3/04, 3/06,  
3/10, 9/00, 9/10, 19/10, 25/28, 29/00, 35/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/10472

(22) 国際出願日: 2002 年 10 月 9 日 (09.10.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願 2001-315694  
2001 年 10 月 12 日 (12.10.2001) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 日本ケ  
ミファ株式会社 (NIPPON CHEMIPHAR CO., LTD.)  
[JP/JP]; 〒101-8678 東京都千代田区岩本町2丁目  
2番3号 Tokyo (JP).

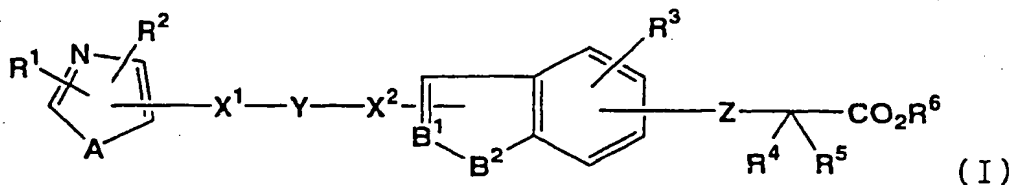
(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 佐久間 韶  
悟 (SAKUMA, Shogo) [JP/JP]; 〒342-0055 埼玉県吉  
川市吉川1-28-1-205 Saitama (JP). 山川 富  
雄 (YAMAKAWA, Tomio) [JP/JP]; 〒277-0884 千葉  
県柏市みどり台2-23-2 Chiba (JP). 神田 貴史  
(KANDA, Takashi) [JP/JP]; 〒272-0823 千葉県市川市  
東菅野3-18-6-3302 Chiba (JP). 増井 誠一郎  
(MASUI, Seiichiro) [JP/JP]; 〒362-0072 埼玉県上尾市  
中妻4-6-21 Saitama (JP).(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,  
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,  
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,  
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,  
NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ,  
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA,  
ZM, ZW.(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,  
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許  
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ユーロッパ  
特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,  
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI 特  
許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,  
NE, SN, TD, TG).

規則 4.17 に規定する申立て:

— AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA,  
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES,  
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,  
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,  
MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,  
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,  
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO 特許 (GH, GM, KE,  
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア  
特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ユーロッパ  
特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,  
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI 特  
許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE,  
SN, TD, TG) の指定のための出願し及び特許を与えら  
れる出願人の資格に関する申立て (規則 4.17(iii))

[続葉有]

(54) Title: ACTIVATOR FOR PEROXISOME PROLIFERATOR-ACTIVATED RECEPTOR  $\delta$ (54) 発明の名称: ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体  $\delta$  の活性化剤(57) Abstract: A compound represented by the general formula (I): (I) (wherein A represents oxygen, sulfur, etc.; B<sup>1</sup> represents nitrogen, etc.; B<sup>2</sup> represents oxygen, etc.; X<sup>1</sup> and X<sup>2</sup> each represents oxygen, sulfur, a bond, etc.; Y represents a C<sub>1-8</sub> alkylene chain; Z represents oxygen or sulfur; R<sup>1</sup> represents optionally substituted aryl, etc.; R<sup>2</sup> represents C<sub>2-8</sub> alkyl, etc.; R<sup>3</sup> represents C<sub>1-8</sub> alkyl, C<sub>2-8</sub> alkenyl, etc.; R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> each represents hydrogen, C<sub>1-8</sub> alkyl, etc.; and R<sup>6</sup> represents hydrogen, etc.; provided that Z and R<sup>3</sup> are bonded to the benzene ring and X<sup>2</sup> is not bonded to the benzene ring) or a salt of the compound; and a PPAR  $\delta$  activator containing the compound or salt as an active ingredient.

[続葉有]



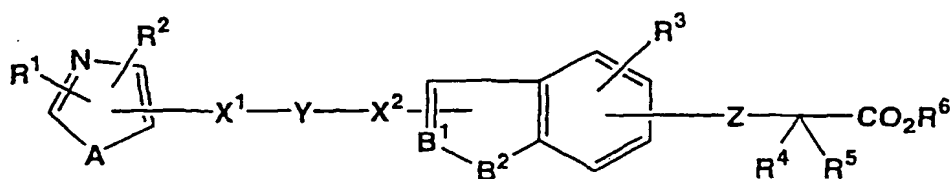
— USのための発明者である旨の申立て (規則 4.17(iv))

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

(57) 要約:

本発明は式の一般式 (I)、



(式中、AはO又はS他を表し、B<sup>1</sup>はN他を表し、B<sup>2</sup>はO他を表し、X<sup>1</sup>及びX<sup>2</sup>はO、S又は結合手他を表し、Yは炭素数1～8のアルキレン鎖を表し、ZはO又はSを表し、R<sup>1</sup>は置換基有していても良いアリール基他を表し、R<sup>2</sup>は炭素数2～8のアルキル基他を表し、R<sup>3</sup>は炭素数1～8のアルキル基又は炭素数2～8のアルケニル基他を表し、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は水素原子又は炭素数1～8のアルキル基他を表し、そしてR<sup>6</sup>は水素原子他を表す。但し、Z及びR<sup>3</sup>はベンゼン環と結合し、X<sup>2</sup>はベンゼン環とは結合していない。)

で表される化合物又はその塩及びこれを有効成分として含有するPPAR $\delta$ の活性化剤に関する。

## 明 細 書

ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 $\delta$ の活性化剤

## 技術分野

本発明はペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 $\delta$ の活性化剤に関する。

## 背景技術

ペルオキシソーム (peroxisome) は動植物の細胞中に見られる小器官で、そのマトリックスにはカタラーゼをはじめとした種々の酵素が含まれている。ペルオキシソーム増殖剤 (peroxisome proliferator) は、このペルオキシソームの増殖を誘発する物質で抗脂血薬 (フィブラート類)、除草剤、フタル酸塩可塑剤等の多様な化合物群が知られている。

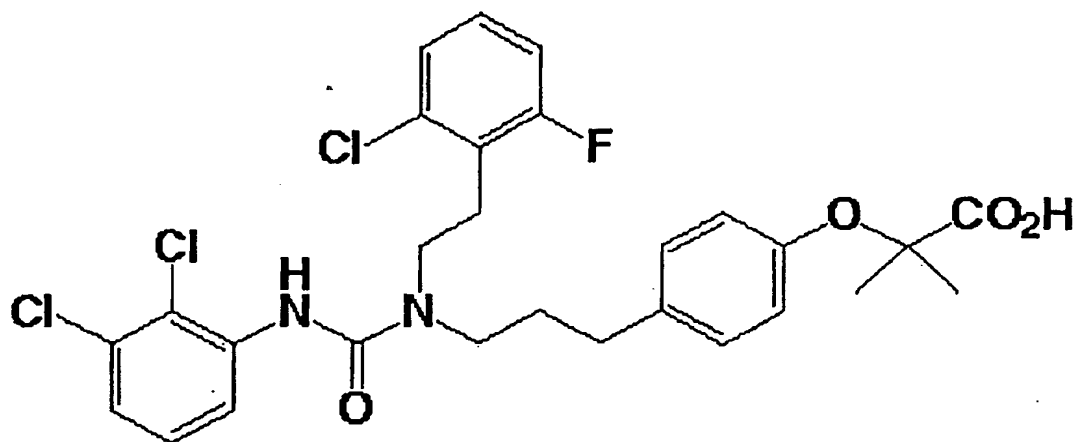
イッセマン (Isseman) らによりこのペルオキシソーム増殖剤によって活性化される核内受容体が同定され、ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 (peroxisome proliferator activated receptor: PPAR) と命名された。 (Nature, 347, p645-650, 1990)

PPARはこれまでPPAR $\alpha$ 、PPAR $\gamma$ 及びPPAR $\delta$ の3種のサブ・タイプの存在が確認されている。 (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91, p7335-7359, 1994)

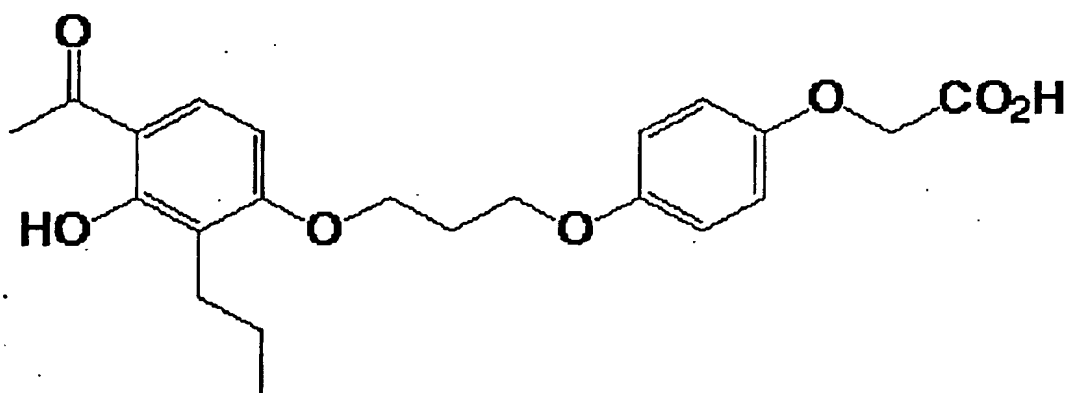
上述したフィブラート系薬剤はこのうちPPAR $\alpha$ に対しリガンド効果を有し、臨床では強い血清TG (トリグリセリド) の低下作用が認められている。

また糖尿病治療薬であるチアゾリジン系化合物 (Troglitazone, Rosiglitazone, Pioglitazone) は、PPAR $\gamma$ のリガンドとして知られている。

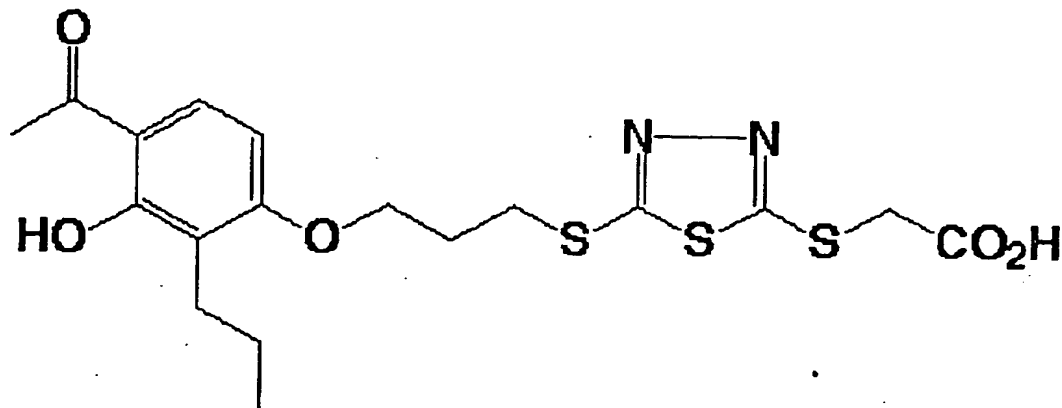
PPAR $\delta$ 活性化作用を有する薬物としては、例えば次式、



で表されるGW-2433 (Glaxo Wellcome)、次式、



で表されるL-165041 (Merck) 或いは次式、

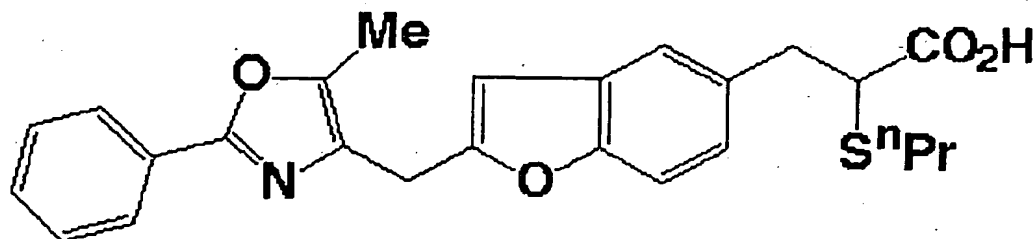


で表されるYM-16638（山之内製薬）等が知られている。

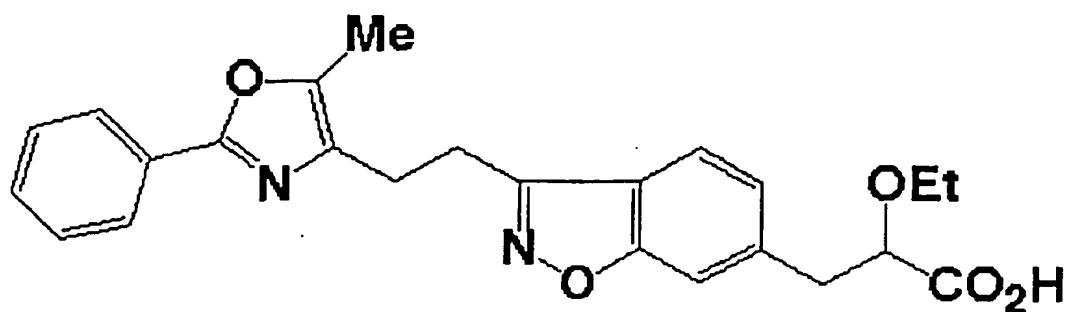
GW-2433はアテローム硬化症の予防及び治療薬としての使用がWO92/10468に記載され、L-165041は糖尿病治療剤や抗肥満薬としての使用がWO97/28115に記載され、そしてYM-16638についてはWO99/04815に血清コレステロール低下作用、LDL-コレステロール低下作用を有する旨の記載がなされている。

更に最近、PPAR $\delta$ のリガンドは抗ガン剤や抗炎症剤としての応用を促す報告（JBC, 272 (6)、p3406-3410; 1997; Cell, 99, p335-345, 1999）がなされている。

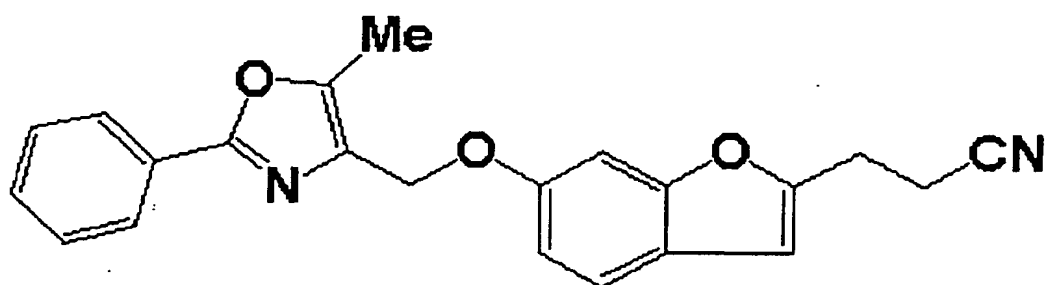
一方、本発明化合物の後記一般式（I）で表されるベンズイソキサゾール誘導体に類似する構造を有する化合物として、



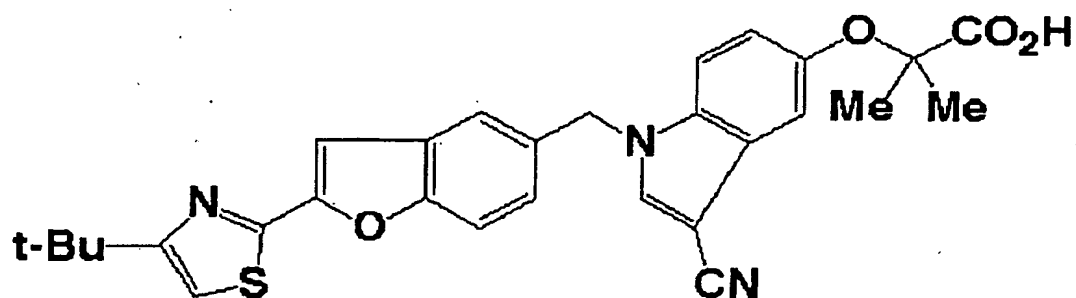
化合物A（特許2581523号）、



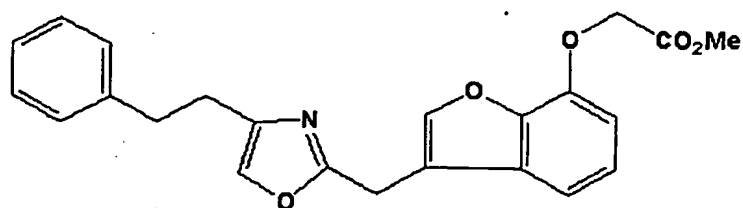
化合物B (WO 98/28254)、



化合物C (特開平8-311065号公報)、



化合物D (WO 97/27190)、及び



化合物E (WO 9620935) が知られている。

上記化合物A、B及びCは、いずれもベンズイソキサゾール環やベンゾフラン環の右側にカルボキシ基、シアノ基、又は $\alpha$ 位にエトキシ基或いはプロピルチオ基が置換したカルボキシ基がアルキレン鎖を介して結合している。

一方、本発明化合物はベンズイソキサゾール環の5～7位がエーテル又はチオエーテル結合で結合された酢酸又は2-アルキルプロピオン酸類であり、上記A、B及びCとは構造上の相違を有する。

尚、上記化合物A、B及びC記載の化合物はインスリン抵抗性改善作用、血糖降下作用等を有する旨の報告がなされているが、これらの化合物がPPAR $\delta$ のリガンドとして有用である旨の具体的な記載はない。

また、上記化合物Dはインドール環の1位とベンゾフラン環がアルキレン鎖を介して結合しており、ベンズイソキサゾール環の3位にチアゾール環やオキサゾール環がアルキレン鎖を介して結合している本発明化合物とは構造上相違し、しかもWO 97/27190にはACAT（アシル補酵素A-コレステロールアシルトランスフェラーゼ）阻害作用を有する旨の記載はあるが、具体的にPPAR $\delta$ のリガンドとして有用である旨の記載はない。

一方、化合物Eはオキサゾール環の4位にフェネチル基のみを置換し、同じくベンゾフラン環のベンゼン環部分にはメトキシカルボニルメトキシ基のみを有しているのに対し、本発明化合物はオキサゾール環（チアゾール環）には置換フェニル基及びイソプロピル基等の2個の置換基を有し、さらにはベンゾフラン環（ベンズイソキサゾール環）のベンゼン環部分にはカルボキシ置換アルコキシ基の他、プロピル基又はプロベニル基等の置換基を有し、構造上相違する。またWO 9620935には化合物EがTXA<sub>2</sub>受容体拮抗作用を有する旨の記載はあるが、PPAR $\delta$ のリガンドとして有用である旨の記載はない。

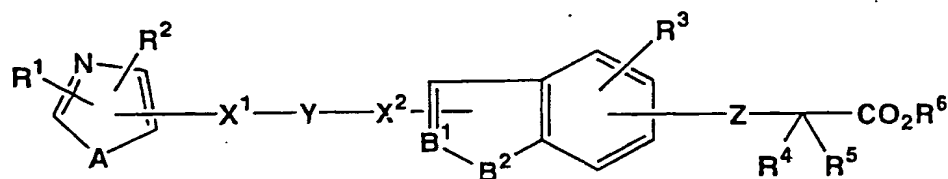
また本発明者らは、ベンズイソキサゾール誘導体に関する特許出願として、WO 0179197を出願しているが、この特許の実施例化合物はそのベンズイソキサゾール環には、置換基が存在していない。これに対し、本願発明化合物では、ベンズイソキサゾ

ール環には少なくとも1つの置換基を有している。

本発明の目的はペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 $\delta$ の活性化作用を有する下記一般式(I)で表される化合物を提供することにある。

#### 発明の開示

即ち、本発明は、次の一般式(I)、



(式中、AはO、S又はNR<sup>7</sup>を表し、

ここで、R<sup>7</sup>は水素原子又は炭素数1～8のアルキル基を表し、

B<sup>1</sup>はCW又はNを表し、

ここで、Wは水素原子又は結合手を表し、

B<sup>2</sup>はO、S又はNR<sup>8</sup>を表し、

ここで、R<sup>8</sup>は水素原子又は炭素数1～8のアルキル基を表し、

X<sup>1</sup>及びX<sup>2</sup>はO、S、NH、NHC(=O)、C(=O)、C(=N-OR<sup>9</sup>)、CH(OR<sup>10</sup>)、C=C、C≡C、又は結合手を表し、

ここで、R<sup>9</sup>及びR<sup>10</sup>は水素原子又は炭素数1～8のアルキル基を表し、

Yは置換基として炭素数1～8のアルキル基又は1～3個のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基を有していても良い炭素数1～8のアルキレン鎖を表し、

ZはNH、O又はSを表し、

R<sup>1</sup>は置換基として炭素数1～8のアルキル基、炭素数1～8のアルコキシ基、1～3個のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、水酸基、ニトロ基、アミノ基、フェニル基、ピリジル基、若しくはハロゲン原子から選ばれる基若しくは原子を有していても良いアリール基又は環形成原子として1～3個の窒素原子、酸素原子若しくは硫黄原子から選ばれるヘテロ原子と残りの炭素原子からなる5～8員環の複素環基



(さらにこの複素環にはベンゼン環が縮合していても良い)を表し、

$R^2$  は炭素数 2～8 のアルキル基、1～3 個のハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルキル基、炭素数 3～7 のシクロアルキル基、炭素数 2～8 のアルケニル基、若しくは炭素数 2～8 のアルキニル基、又は置換基として炭素数 1～8 のアルキル基、炭素数 1～8 のアルコキシ基、1～3 個のハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルキル基、水酸基、ニトロ基、アミノ基、フェニル基、ビリジル基、若しくはハロゲン原子から選ばれる基若しくは原子を有していても良いアリール基で置換されたアルキル基(アルキル部分の炭素数は 1～4)若しくは 5～8 員環の複素環で置換されたアルキル基(複素環は環形成原子として 1～3 個の窒素原子、酸素原子又は硫黄原子から選ばれるヘテロ原子と残りの炭素原子からなり、そしてアルキル部分の炭素数は 1～4)を表し、

$R^3$  はハロゲン原子、トリフルオロメチル基、炭素数 1～8 のアルキル基、炭素数 2～8 のアルケニル基、又は炭素数 2～8 のアルキニル基を表し、

$R^4$  及び  $R^5$  は水素原子、炭素数 1～8 のアルキル基、又は 1～3 個のハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルキル基を表し、

そして、 $R^6$  は水素原子、アミノ基で置換された炭素数 1～8 のアルキル基、炭素数 1～8 のアルキル基、又はアルカリ金属を表す。

但し、Z 及び  $R^3$  はベンゼン環と結合し、 $X^2$  はベンゼン環とは結合していない。)で表される化合物又はその塩に関する。

また本発明は上記一般式 (I) で表される化合物又はその塩を有効成分として含有するペルオキシソーム増殖剤応答性受容体  $\delta$  の活性化剤に関する。

次に本発明を詳細に説明する。

上記一般式 (I) において  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  及び  $R^{10}$ 、並びに Y のアルキレン鎖が有していても良い置換基、 $R^1$  のアリール基及び複素環基が有していても良い置換基及び  $R^2$  のアリール基で置換されたアルキル基及び複素環で置換されたアルキル基が有していても良い置換基の炭素数 1～8 のアルキル基としてはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、i-ブチル基、t-ブチル基、ペンチル基又はヘキシル基が挙げられる。

$R^2$  の炭素数 2～8 のアルキル基としてはエチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、*i*-ブチル基、*t*-ブチル基、ペンチル基又はヘキシル基が挙げられる。

$R^2$ 、 $R^4$ 、及び $R^5$ 並びにYのアルキレン鎖が有していても良い置換基、 $R^1$ のアリール基及び複素環基が有していても良い置換基及び $R^2$ のアリール基で置換されたアルキル基及び複素環で置換されたアルキル基が有していても良い置換基の1～3個のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基としては、1～3個のフッ素原子、塩素原子若しくは臭素原子等のハロゲン原子により置換されたメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、または*t*-ブチル基が挙げられ、好ましくはトリフルオロメチル基、クロロメチル基、2-クロロエチル基、2-ブロモエチル基、2-フルオロエチル基等が挙げられる。

$R^2$  及び $R^3$  の炭素数 2～8 のアルケニル基としては、ビニル基、アリル基が挙げられる。

$R^2$  及び $R^3$  の炭素数 2～8 のアルキニル基としてはプロパルギル基が挙げられる。

$R^3$ のハロゲン原子としてはフッ素原子、塩素原子または臭素原子等が挙げられる。

$R^2$ の炭素数 3～7 のシクロアルキル基としてはシクロプロピル基、シクロペンチル基又はシクロヘキシル基等が挙げられる。

$R^1$  のアリール基及び複素環基が有していても良い置換基及び $R^2$  のアリール基で置換されたアルキル基及び複素環で置換されたアルキル基が有していても良い置換基の炭素数 1～8 のアルコキシ基としてはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、*i*-ブトキシ基、*t*-ブトキシ基、ペンチルオキシ基又はヘキシルオキシ基等が挙げられる。

$R^1$  のアリール基及び $R^2$  のアリール基で置換されたアルキル基のアリール部分としては、フェニル基又はナフチル基が挙げられる。

$R^1$  の 5～8 員環の複素環基及び $R^2$  の 5～8 員環の複素環で置換されたアルキル基の複素環部分としては、ビリジル基、チエニル基、フリル基、チアゾリル基、キノリル基等が挙げられる。

さらに $R^1$  の環形成原子として1～3個の窒素原子、酸素原子若しくは硫黄原子から選ばれるヘテロ原子と残りの炭素原子からなる5～8員環の複素環基とベンゼン環が縮

合した複素環基として、キノリン環又はベンゾチエニル環が挙げられる。

Yの炭素数1～8のアルキレン鎖としては、メチレン、エチレンが挙げられる。

R<sup>3</sup> は1～3個の同一又は異なるものでも良い。

またR<sup>6</sup>のアミノ基で置換された炭素数1～8のアルキル基としては、ピペリジノ基、ピロリジノ基、ジメチルアミノ基又はジエチルアミノ基等のアミノ基で置換されたメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、i-ブチル基、t-ブチル基、ペンチル基又はヘキシル基等が挙げられる。

①本発明化合物としては、上記一般式(I)の化合物で、R<sup>1</sup>がオキサゾール環、チアゾール環又はイミダゾール環の2位に結合している化合物又はその塩が好ましい。

②本発明化合物としては、上記一般式(I)の化合物又は上記①で、B<sup>1</sup>がNで、B<sup>2</sup>がOである化合物又はその塩が好ましい。

③本発明化合物としては、上記一般式(I)の化合物又は上記①、②でR<sup>6</sup>が水素原子である化合物又はその塩が好ましい。

④本発明化合物としては、上記一般式(I)の化合物又は上記①～③でX<sup>2</sup>が結合手である化合物又はその塩が好ましい。

⑤本発明化合物としては、上記一般式(I)の化合物又は上記①～④でX<sup>1</sup>が結合手である化合物又はその塩が好ましい。

⑥本発明化合物としては、上記一般式(I)の化合物又は上記①～⑤でR<sup>1</sup>が置換基として炭素数1～8のアルキル基、炭素数1～8のアルコキシ基、1～3個のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、水酸基、ニトロ基、アミノ基、フェニル基、ビリジル基、若しくはハロゲン原子から選ばれる基若しくは原子を有するアリール基である化合物又はその塩が好ましい。

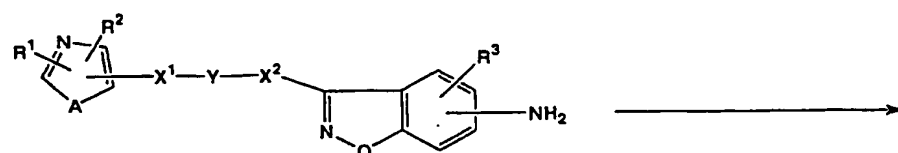
⑦本発明化合物としては、上記一般式 (I) の化合物又は上記①～⑥で  $R^2$  が炭素数 2～8 のアルキル基である化合物又はその塩が好ましい。

⑧本発明化合物としては、上記一般式 (I) の化合物又は上記①～⑦で  $R^3$  が炭素数 1～8 のアルキル基又は炭素数 2～8 のアルケニル基である化合物又はその塩が好ましい。

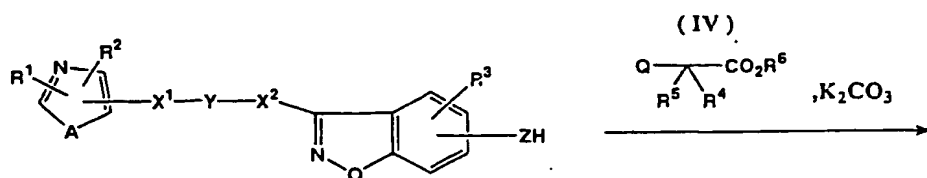
上記一般式 (I) で表される化合物は、薬理的に許容される塩であってもよく、 $R^6$  が例えばナトリウム、カリウム、リチウム等のアルカリ金属塩が挙げられる。

次に上記一般式 (I) で表される化合物のうち、ベンズイソキサゾール誘導体の合成スキームを以下に示す。

(合成方法 1)

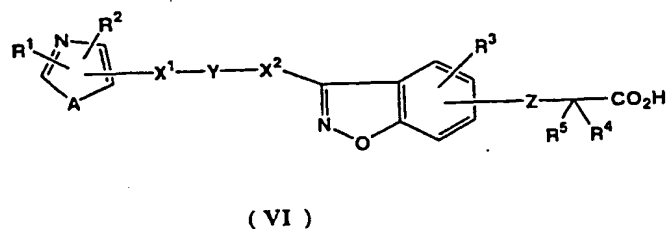
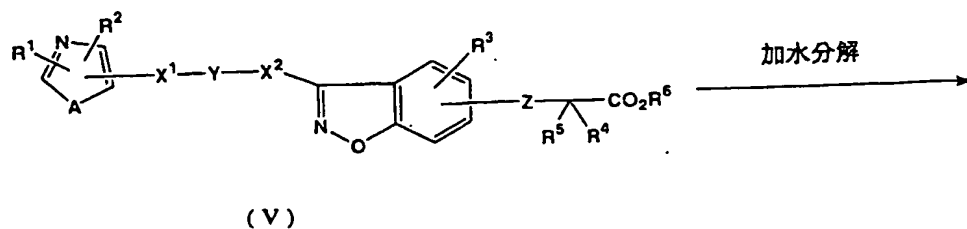


(II)



(III)

(IV)



(反応式中、Rはメチル基、エチル基等の炭素数1～6のアルキル基を表し、Qは塩素原子、臭素原子等の脱離基を表し、そしてR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、A、X<sup>1</sup>、Y、X<sup>2</sup>及びZは前記と同じ。)

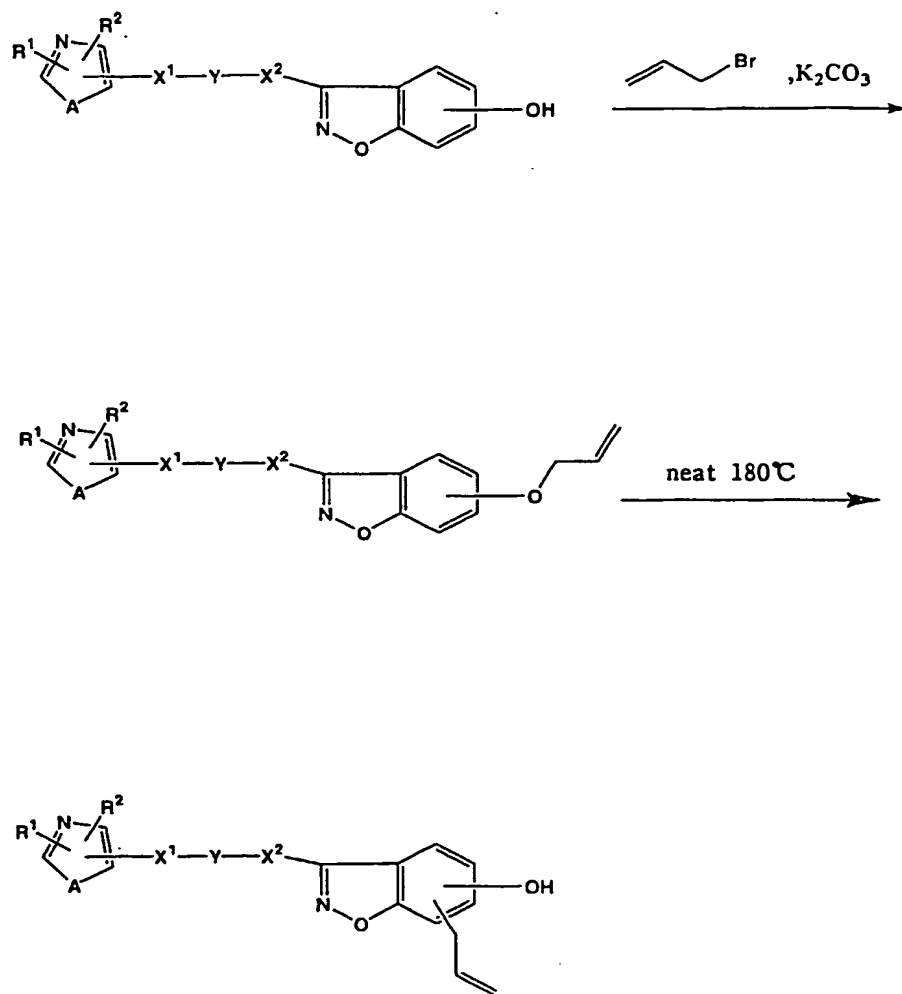
一般式 (III) で表されるヒドロキシ (又はメルカプト) ベンズイソキサゾール誘導体は、一般式 (II) で表されるアミノベンズイソキサゾール誘導体を氷冷下、亜硝酸ナトリウム、鉬酸 (硫酸) でジアゾ化した後、Zが酸素原子の場合は硫酸等で分解することにより、Zが硫黄原子の場合エチルキサントゲンサンカリウム等を作用させた後、加温することにより得られる。

一般式 (V) で表される本発明のベンズイソキサゾール誘導体は、前記の一般式 (II I) で表される化合物に炭酸カリウム等の塩基の存在下、一般式 (I V) で表される酢酸エステル誘導体を作用させることにより得られる。

更に、一般式 (VI) で表される本発明のベンズイソキサゾール誘導体は上記の一般式

(V) で表される本発明のベンズイソキサゾール誘導体の水酸化リチウム、水酸化カリウム等の存在下、加水分解反応に付すことで得ることができる。

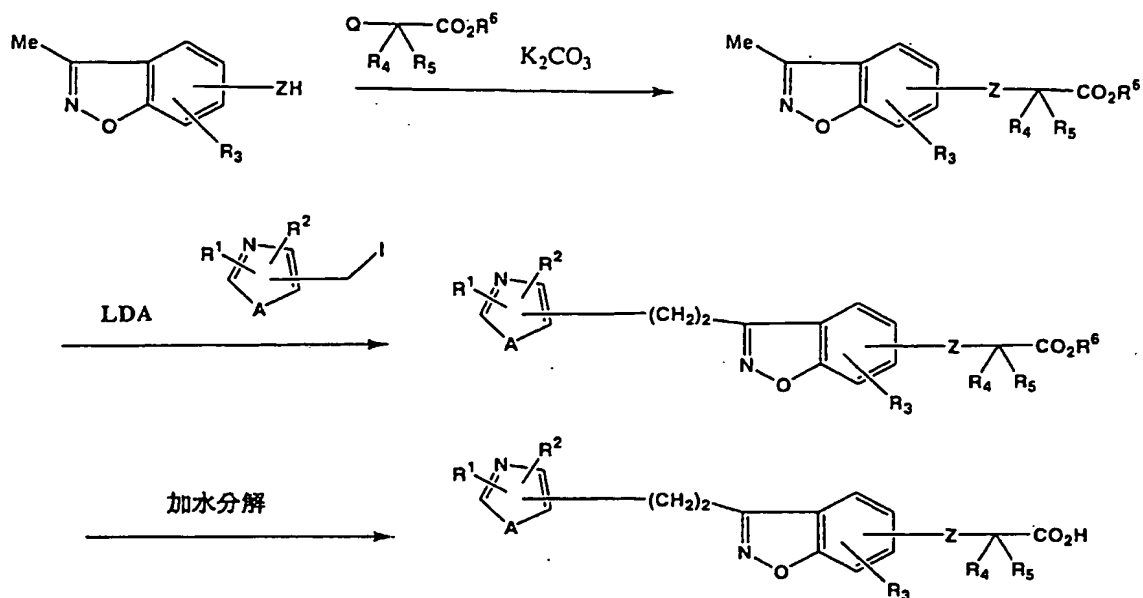
さらにまた、 $R^3$  = アリルの場合、原料である上記一般式 (III) で表される化合物は以下の反応スキームにて合成することができる。



(反応式中、A、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $X^1$ 、 $X^2$  及びYは前記と同じ。)

#### (合成方法2)

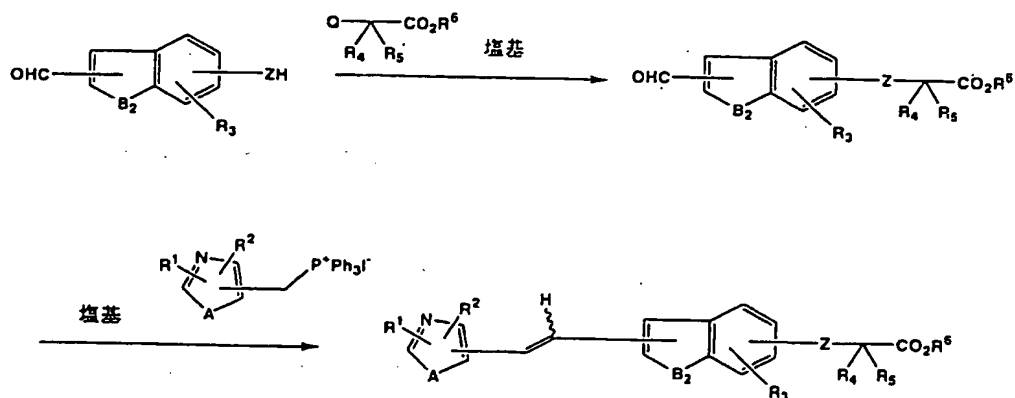
また、本発明のベンズイソキサゾール誘導体は下記の反応スキームにより得ることができる。

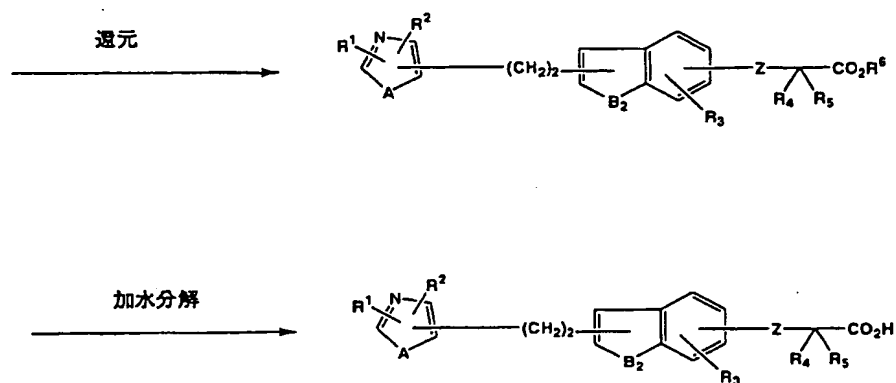


(反応式中、 $A$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $Z$ 、 $Q$ 及び $R$ は前記と同じ。)

### (合成方法 3)

また、本発明化合物は下記の反応スキームにより得ることもできる。





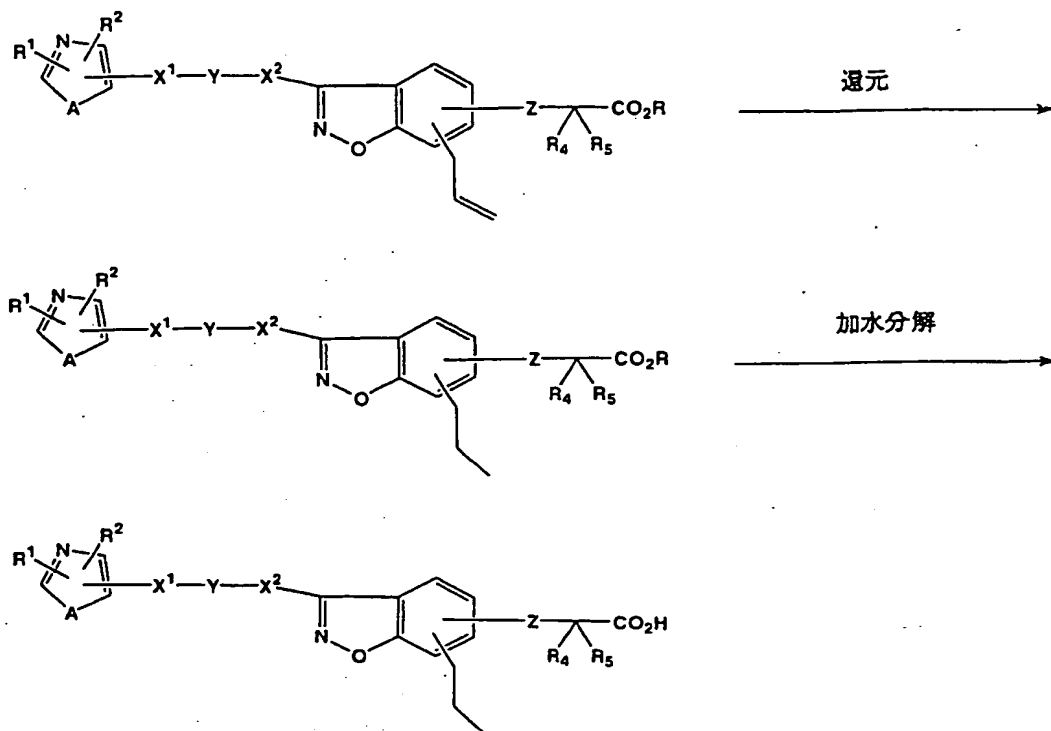
(反応式中、R、Q、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、B<sup>2</sup>、A及びZは前記と同じ。)

上記反応スキームにおける出発物質であるハイドロキシインドールアルデヒド及びハイドロキシベンゾチオフェンアルデヒドは例えばWO 96/35688、EP 505322記載の方法等を用いて得ることができる。

#### (合成方法4)

R<sup>3</sup> = プロピル基である本発明化合物は以下の合成スキームにて製造できる。





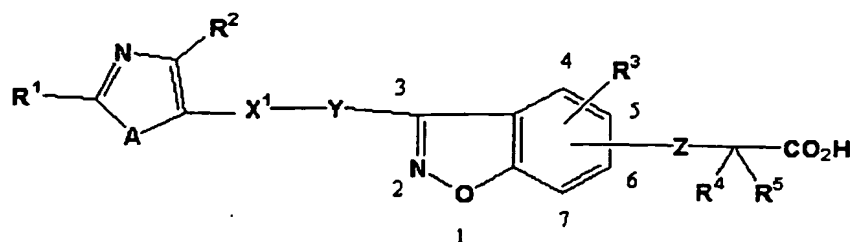
(反応式中、A、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、Y、Z及びRは前記と同じ。)

その他の上記一般式 (I) で表される化合物も同様な方法により得ることができる。

斯くして得られた本発明化合物例を表 1 ~ 20 に示す。

(代表化合物 1)

本発明化合物で、X<sup>2</sup> = 結合手、B<sup>1</sup> = N、B<sup>2</sup> = O、R<sup>6</sup> = Hである下記の化合物例を表 1 ~ 5 に示す。(R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> はイミダゾール環、オキサゾール環、チアゾール環のそれぞれ 2 位と 4 位に置換)



【表 1】

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup> (置換位置)	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	A	X <sup>1</sup>	Y	Z(置換位置)
(4-CF <sub>3</sub> )フェニ ル	イソプロピル	アリル(7)	メチル	メチル	S	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(4-Cl)フェニ ル	イソプロピル	メチル(7)	水素	水素	S	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(4-t Bu)フェ ニル	イソプロピル	メチル (5,7)	メチル	メチル	O	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(3,4-Cl)フェ ニル	イソプロピル	プロピル (7)	水素	水素	S	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(3,4-Me)フェ ニル	イソプロピル	ブチル(7)	メチル	エチル	S	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	S(6)
(2,4-F)フェ ニル	イソプロピル	ヘキシル (7)	メチル	水素	S	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(2,3-F)フェ ニル	イソプロピル	イソプロピ ル(7)	メチル	エチル	O	NHCO	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(4-OMe)フェ ニル	イソプロピル	2-プロピニ ル(7)	水素	水素	NH	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(4-アセチル) フェニル	イソプロピル	2-ブテニル (7)	水素	水素	NMe	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)

【表2】

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup> (置換位置)	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	A	X <sup>1</sup>	Y	Z(置換位置)
4-シクロヘキシルフェニル	イソプロピル	2-ペンテニル(7)	メチル	メチル	S	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	S(6)
(4-NO <sub>2</sub> )フェニル	イソプロピル	イソブチル(5)	水素	水素	S	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(4-NH <sub>2</sub> )フェニル	イソプロピル	t-ブチル(5)	メチル	メチル	O	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(4-NMe <sub>2</sub> )フェニル	イソプロピル	アリル(5)	水素	水素	S	CONH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(3,4,5-Me)フェニル	イソプロピル	メチル(5)	メチル	メチル	S	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(3,5-Me,4-OH)フェニル	イソプロピル	メチル(5,7)	メチル	水素	S	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	S(6)
3-ピリジル	イソプロピル	プロピル(7)	メチル	エチル	O	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
2-ピリジル	イソプロピル	ブチル(7)	水素	水素	NH	CH(OH)	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
3-ピリジル	イソプロピル	ヘキシル(7)	水素	水素	NMe	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)

【表3】

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup> (置換位置)	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	A	X <sup>1</sup>	Y	Z(置換位置)
2-ナフチル	イソプロピル	イソプロピル(7)	メチル	メチル	S	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
1-ナフチル	イソプロピル	2-プロピニル(7)	水素	水素	S	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	S(6)
2-キノリル	イソプロピル	2-ブテニル(7)	メチル	メチル	O	CO	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(4-CF <sub>3</sub> )フェニル	プロピル	2-ペンテニル(7)	水素	水素	S	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(4-Cl)フェニル	ヘキシル	イソブチル(5)	メチル	メチル	S	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(4-t Bu)フェニル	ブチル	t-ブチル(5)	メチル	水素	S	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(3,4-Cl)フェニル	イソブチル	アリル(7)	メチル	エチル	O	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	S(6)
(3,4-Me)フェニル	エチル	メチル(7)	水素	水素	NH	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(2,4-F)フェニル	プロピル	メチル(5,7)	水素	水素	NMe	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)

【表4】

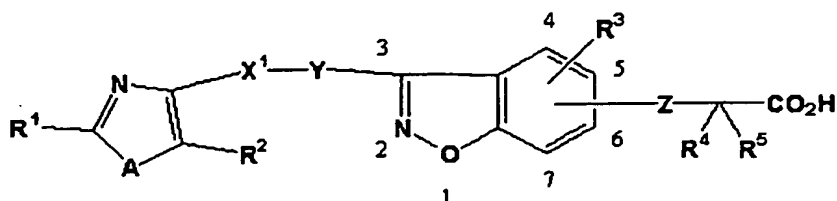
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup> (置換位置)	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	A	X <sup>1</sup>	Y	Z(置換位置)
(2, 3-F)フェニル	ヘキシル	プロピル(7)	メチル	メチル	S	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(4-OMe)フェニル	ブチル	ブチル(7)	水素	水素	S	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(4-アセチル)フェニル	イソブチル	ヘキシル(7)	メチル	メチル	O	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	S(6)
4-シクロヘキシルフェニル	エチル	イソプロピル(7)	水素	水素	S	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(4-NO <sub>2</sub> )フェニル	プロピル	2-プロピニル(7)	メチル	メチル	S	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(4-NH <sub>2</sub> )フェニル	ヘキシル	2-ブテニル(7)	メチル	水素	S	N(Me)	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(4-NMe <sub>2</sub> )フェニル	ブチル	2-ペンテニル(7)	メチル	エチル	O	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(3, 4, 5-Me)フェニル	イソブチル	イソブチル(5)	水素	水素	NH	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	S(6)
(3, 5-Me, 4-OH)フェニル	エチル	t-ブチル(5)	水素	水素	NMe	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)

【表 5】

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup> (置換位置)	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	A	X <sup>1</sup>	Y	Z(置換位置)
(3,4-Cl)フェニル	イソプロピル	プロピル(4)	水素	水素	S	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(5)
(3,4-Me)フェニル	トリフルオロメチル	ブチル(4)	メチル	メチル	S	NHCH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	S(5)
(2,4-F)フェニル	イソプロピル	ヘキシル(4)	メチル	水素	S	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(5)
(2,3-F)フェニル	イソプロピル	イソプロピル(4)	メチル	エチル	O	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(5)
(4-OMe)フェニル	ベンジル	2-プロピニル(4)	水素	水素	NH	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(5)
(4-アセチル)フェニル	イソプロピル	2-ブテニル(4)	水素	水素	NMe	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(5)
4-シクロヘキシルフェニル	イソプロピル	2-ペンテニル(4)	メチル	メチル	S	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	S(5)

(代表化合物 2)

本発明化合物で、X<sup>2</sup> = 結合手、B<sup>1</sup> = N、B<sup>2</sup> = O、R<sup>6</sup> = Hである下記の化合物例を表 6 ~ 10 に示す。(R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> はイミダゾール環、オキサゾール環、チアゾール環のそれぞれ 2 位と 4 位に置換)



【表 6】

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup> (置換位置)	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	A	X <sup>1</sup>	Y	Z(置換位置)
(2,4-Cl)フェニル	イソプロピル	アリル(7)	水素	水素	0	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	0(6)
(2,4-Cl)フェニル	イソプロピル	アリル(7)	メチル	メチル	0	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	0(6)
(2,4-Cl)フェニル	イソプロピル	プロピル(7)	水素	水素	0	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	0(6)
(2-OH,4-Cl)フェニル	イソプロピル	プロピル(7)	水素	水素	S	CH(OH)	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	0(6)
(3,4-Me)フェニル	イソプロピル	メチル(5,7)	メチル	メチル	S	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	S(6)
(2,4-Me)フェニル	イソプロピル	ヘキシル(7)	メチル	水素	S	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	0(6)
(2,3-F)フェニル	イソプロピル	イソプロピル(7)	メチル	エチル	0	CO	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	0(6)
(4-OMe)フェニル	イソプロピル	2-プロピニル(7)	水素	水素	NH	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	0(6)
(4-アセチル)フェニル	イソプロピル	2-ブテニル(7)	水素	水素	NMe	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	0(6)

【表 7】

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup> (置換 位置)	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	A	X <sup>1</sup>	Y	Z(置換 位置)
4-シクロヘキシルフェニル	イソプロピル	2-ペンテニル(7)	メチル	メチル	S	NHCO	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	S(6)
(4-NO <sub>2</sub> )フェニル	イソプロピル	イソブチル	水素	水素	S	CONH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(4-NH <sub>2</sub> )フェニル	イソプロピル	ト-ブチル	メチル	メチル	O	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(4-NMe <sub>2</sub> )フェニル	イソプロピル	アリル(7)	水素	水素	S	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(3,4,5-Me)フェニル	イソプロピル	メチル(7)	メチル	メチル	S	CO	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(3,5-Me,4-OH)フェニル	イソプロピル	メチル(5,7)	メチル	水素	S	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	S(6)
3-ピリジル	イソプロピル	プロピル(7)	メチル	エチル	O	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
2-ピリジル	イソプロピル	ブチル(7)	水素	水素	NH	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
3-ピリジル	イソプロピル	ヘキシル(7)	水素	水素	NMe	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)



【表 8】

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup> (置換位置)	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	A	X <sup>1</sup>	Y	Z(置換位置)
2-ナフチル	イソプロピル	イソプロピル(7)	メチル	メチル	S	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
1-ナフチル	イソプロピル	2-プロピニル(7)	水素	水素	S	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	S(6)
2-キノリル	イソプロピル	2-ブテニル(7)	メチル	メチル	O	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(4-CF <sub>3</sub> )フェニル	プロピル	2-ペンテニル(7)	水素	水素	S	NH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(4-Cl)フェニル	ヘキシル	イソブチル(5)	メチル	メチル	S	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(4-t Bu)フェニル	ブチル	t-ブチル(5)	メチル	水素	S	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(3,4-Cl)フェニル	イソブチル	メチル(5,7)	メチル	エチル	O	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	S(6)
(3,4-Me)フェニル	エチル	メチル(7)	水素	水素	NH	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(2,4-F)フェニル	プロピル	メチル(5,7)	水素	水素	NMe	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)

【表 9】

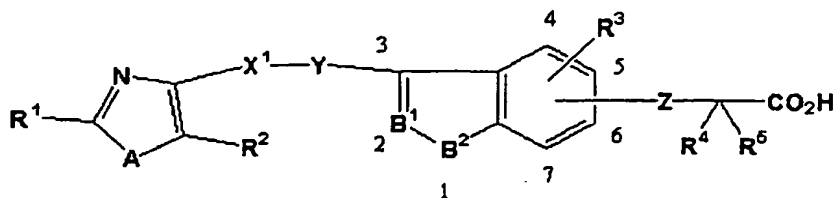
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup> (置換位置)	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	A	X <sup>1</sup>	Y	Z(置換位置)
(2,3-F)フェニ ル	ヘキシル	プロピル (7)	メチル	メチル	S	CH=CH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(4-OMe)フェニ ル	ブチル	ブチル(7)	水素	水素	S	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(4-アセチル) フェニル	イソブチ ル	ヘキシル (7)	メチル	メチル	O	NMe	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	S(6)
4-シクロヘキ シルフェニル	エチル	イソプロピ ル(7)	水素	水素	S	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(4-NO <sub>2</sub> )フェニ ル	プロピル	2-プロピニ ル(7)	メチル	メチル	S	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(4-NH <sub>2</sub> )フェニ ル	ヘキシル	2-ブテニル (7)	メチル	水素	S	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(4-NMe <sub>2</sub> )フェニ ル	ブチル	2-ペンテニ ル(7)	メチル	エチル	O	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(3,4,5-Me)フ エニル	イソブチ ル	イソブチル (5)	水素	水素	NH	CH(OH)	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	S(6)
(3,5-Me,4-OH) フェニル	エチル	t-ブチル (5)	水素	水素	NMe	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)

【表 10】

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup> (置換 位置)	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	A	X <sup>1</sup>	Y	Z(置換 位置)
(2,4-Cl)フェニル	イソプロピル	アリル(4)	水素	水素	0	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	0(5)
(2,4-Cl)フェニル	トリフルオロ メチル	アリル(4)	メチル	メチル	0	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	0(5)
(2,4-Cl)フェニル	イソプロピル	プロピル (4)	水素	水素	0	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	0(5)
(2-OH,4-Cl)フェ ニル	イソプロピル	プロピル (4)	水素	水素	S	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	0(5)
(3,4-Me)フェニル	ベンジル	メチル(4)	メチル	メチル	S	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	S(5)
(2,4-Me)フェニル	イソプロピル	ヘキシル (4)	メチル	水素	S	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	0(5)
(2,3-F)フェニル	イソプロピル	イソプロ ピル(4)	メチル	エチル	0	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	0(5)

(代表化合物 3)

本発明化合物で、 $X^2$  = 結合手、 $R^6$  = Hである下記の化合物例を表 1 1 ~ 1 5 に示す。 $(R^1、R^2$  はイミダゾール環、オキサゾール環、チアゾール環のそれぞれ 2 位と 4 位に置換)



【表 1 1】

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup> (置換 位置)	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	A	B <sup>1</sup>	B <sup>2</sup>	X <sup>1</sup>	Y	Z(置換 位置)
(2,4-Cl)フ ェニル	イ ソ ブ ロピル	アリル(7)	水素	水素	O	CH	O	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(2,4-Cl)フ ェニル	イ ソ ブ ロピル	アリル(7)	メチル	メチル	O	CH	O	CO	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(2,4-Cl)フ ェニル	イ ソ ブ ロピル	プロピル (7)	水素	水素	O	CH	S	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(2-OH,4-Cl) フェニル	イ ソ ブ ロピル	プロピル (7)	水素	水素	S	CH	NH	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(3,4-Me)フ ェニル	イ ソ ブ ロピル	メチル (5,7)	メチル	メチル	S	N	S	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	S(6)
(2,4-Me)フ ェニル	イ ソ ブ ロピル	ヘキシル (7)	メチル	水素	S	CH	NMe	CONH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(2,3-F)フ ェニル	イ ソ ブ ロピル	イソプロ ピル(7)	メチル	エチル	O	CH	NPr	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(4-OMe)フェ ニル	イ ソ ブ ロピル	2-プロピ ニル(7)	水素	水素	NH	CH	O	CH(OH)	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(4-アセチル )フェニル	イ ソ ブ ロピル	2-ブテニ ル(7)	水素	水素	NMe	CH	O	結合手	CH=CH	O(6)

【表 1 2】

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup> (置換位置)	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	A	B <sup>1</sup>	B <sup>2</sup>	X <sup>1</sup>	Y	Z(置換位置)
4-シクロヘキシルフェニル	イソプロピル	2-ペンテニル(7)	メチル	メチル	S	CH	S	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	S(6)
(4-N02)フェニル	イソプロピル	イソブチル(5)	水素	水素	S	CH	NH	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(4-NH2)フェニル	イソプロピル	t-ブチル(5)	メチル	メチル	O	N	S	NHCO	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(4-NMe2)フェニル	イソプロピル	アリル(7)	水素	水素	S	CH	NMe	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(3,4,5-Me)フェニル	イソプロピル	メチル(7)	メチル	メチル	S	CH	NPr	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(3,5-Me,4-OH)フェニル	イソプロピル	メチル(5,7)	メチル	水素	S	CH	O	CH(OH)	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	S(6)
3-ピリジル	イソプロピル	プロピル(7)	メチル	エチル	O	CH	O	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
2-ピリジル	イソプロピル	ブチル(7)	水素	水素	NH	CH	S	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
3-ピリジル	イソプロピル	ヘキシル(7)	水素	水素	NMe	CH	NH	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)

【表 13】

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup> (置換 位置)	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	A	B <sup>1</sup>	B <sup>2</sup>	X <sup>1</sup>	Y	Z(置換 位置)
2-ナフチル	イソプロピ ル	イソプロ ピル(7)	メチル	メチル	S	N	S	CONH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
1-ナフチ ル	イソプロピ ル	2-プロピ ニル(7)	水素	水素	S	CH	NMe	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	S(6)
2-キノリル	イソプロピ ル	2-ブテナ ル(7)	メチル	メチル	O	CH	NPr	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(4-CF <sub>3</sub> )フ エニル	プロピル	2-ペンテ ニル(7)	水素	水素	S	CH	O	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(4-Cl)フェ ニル	ヘキシル	イソブチ ル(7)	メチル	メチル	S	CH	O	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(4-t Bu)フ エニル	ブチル	t-ブチル (7)	メチル	水素	S	CH	S	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(3,4-Cl)フ エニル	イソブチル	メチル (5,7)	メチル	エチル	O	CH	NH	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	S(6)
(3,4-Me)フ エニル	エチル	メチル(7)	水素	水素	NH	N	S	結合手	CH=CH	O(6)
(2,4-F)フ エニル	プロピル	メチル (6,7)	水素	水素	NMe	CH	NMe	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)

【表 1 4】

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup> (置換 位置)	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	A	B <sup>1</sup>	B <sup>2</sup>	X <sup>1</sup>	Y	Z(置換 位置)
(2, 3-F)フェ ニル	ヘキシル	プロピル (7)	メチル	メチル	S	CH	NPr	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(4-OMe)フェニ ル	ブチル	ブチル (7)	水素	水素	S	CH	O	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(4-アセチル) フェニル	イソブチ ル	ヘキシル (7)	メチル	メチル	O	CH	O	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	S(6)
4-シクロヘキ シルフェニル	エチル	イソプロ ピル(7)	水素	水素	S	CH	S	CH(OH)	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(4-NO <sub>2</sub> )フェニ ル	プロピル	2-プロピ ニル(7)	メチル	メチル	S	CH	NH	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(4-NH <sub>2</sub> )フェニ ル	ヘキシル	2-ブテニ ル(7)	メチル	水素	S	N	S	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(4-NMe <sub>2</sub> )フェニ ル	ブチル	2-ペンテ ニル(7)	メチル	エチル	O	CH	NMe	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(3, 4, 5-Me)フ ェニル	イソブチ ル	イソブチ ル(7)	水素	水素	NH	CH	NPr	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	S(6)

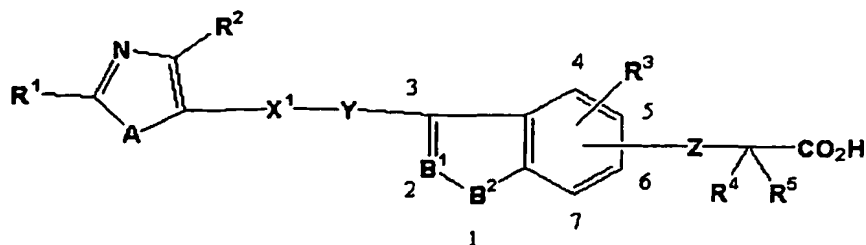


【表 15】

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup> (置換位置)	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	A	B <sup>1</sup>	B <sup>2</sup>	X <sup>1</sup>	Y	Z(置換位置)
(3,5-Me,4-OH)フェニル	エチル	t-ブチル(5)	水素	水素	NMe	CH	O	NH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(2,4-Cl)フェニル	イソプロピル	アリル(5)	水素	水素	O	CH	O	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(2,4-Cl)フェニル	トリフルオロエチル	アリル(5)	メチル	メチル	O	CH	S	N(Me)	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(2,4-Cl)フェニル	ベンジル	プロピル(5)	水素	水素	O	CH	NH	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(2-OH,4-Cl)フェニル	イソプロピル	プロピル(5)	水素	水素	S	N	S	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(3,4-Me)フェニル	イソプロピル	メチル(5)	メチル	メチル	S	CH	NMe	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	S(6)
(2,4-Me)フェニル	イソプロピル	ヘキシル(5)	メチル	水素	S	CH	NPr	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(2,3-F)フェニル	イソプロピル	イソプロピル(5)	メチル	エチル	O	CH	O	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)

(代表化合物4)

本発明化合物で、X<sup>2</sup> = 結合手、R<sup>6</sup> = Hである下記の化合物例を表16～20に示す。(R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> はイミダゾール環、オキサゾール環、チアゾール環のそれぞれ2位と4位に置換)



【表 16】

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup> (置換位置)	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	A	B <sup>1</sup>	B <sup>2</sup>	X <sup>1</sup>	Y	Z(置換位置)
(4-CF <sub>3</sub> )フェニル	イソプロピル	アリル(7)	メチル	メチル	S	CH	O	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(4-Cl)フェニル	イソプロピル	メチル(7)	水素	水素	S	CH	O	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(4-t Bu)フェニル	イソプロピル	メチル(5,7)	メチル	メチル	O	CH	S	CH(OH)	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(3,4-Cl)フェニル	イソプロピル	プロピル(7)	水素	水素	S	CH	NH	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(3,4-Me)フェニル	イソプロピル	ブチル(7)	メチル	エチル	S	N	S	結合手	CH=CH	S(6)
(2,4-F)フェニル	イソプロピル	ヘキシル(7)	メチル	水素	S	CH	NMe	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(2,3-F)フェニル	イソプロピル	イソプロピル(7)	メチル	エチル	O	CH	NPr	CO	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(4-OMe)フェニル	イソプロピル	2-プロピル(7)	水素	水素	NH	CH	O	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(4-アセチル)フェニル	イソプロピル	2-ブチル(7)	水素	水素	NMe	CH	O	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)

【表 17】

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup> (置換 位置)	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	A	B <sup>1</sup>	B <sup>2</sup>	X <sup>1</sup>	Y	Z(置換 位置)
4-シクロヘキ シルフェニル	イソブ ロピル	2-ペンテ ニル(7)	メチル	メチル	S	CH	S	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	S(6)
(4-NO <sub>2</sub> )フェニ ル	イソブ ロピル	イソブチ ル(5)	水素	水素	S	CH	NH	CONH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(4-NH <sub>2</sub> )フェニ ル	イソブ ロピル	t-ブチ ル(5)	メチル	メチル	O	N	S	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(4-NMe <sub>2</sub> )フェニ ル	イソブ ロピル	アリル (7)	水素	水素	S	CH	NMe	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(3,4,5-Me)フ ェニル	イソブ ロピル	メチル (7)	メチル	メチル	S	CH	NPr	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(3,5-Me,4-OH) フェニル	イソブ ロピル	メチル (5,7)	メチル	水素	S	CH	O	CO	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	S(6)
3-ピリジル	イソブ ロピル	プロピル (7)	メチル	エチル	O	CH	O	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
2-ピリジル	イソブ ロピル	ブチル (7)	水素	水素	NH	CH	S	CO	CH=CHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)

【表 18】

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup> (置換位置)	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	A	B <sup>1</sup>	B <sup>2</sup>	X <sup>1</sup>	Y	Z(置換位置)
3-ピリジ ル	イソプロピ ル	ヘキシル (7)	水素	水素	NMe	CH	NH	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
2-ナフチ ル	イソプロピ ル	イソプロ ビル(7)	メチル	メチル	S	N	S	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
1-ナフ チル	イソプロピ ル	2-プロピ ニル(7)	水素	水素	S	CH	NMe	NH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	S(6)
2-キノリ ル	イソプロピ ル	2-ブテニ ル(7)	メチル	メチル	O	CH	NPr	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(4-CF <sub>3</sub> )フ エニル	プロピル	2-ペンテ ニル(7)	水素	水素	S	CH	O	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(4-Cl)フ エニル	ヘキシル	イソブチ ル(7)	メチル	メチル	S	CH	O	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(4-t Bu) フェニル	ブチル	t-ブチ ル(7)	メチル	水素	S	CH	S	NMe	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(3,4-Cl) フェニル	イソブチル	アリル (7)	メチル	エチル	O	CH	NH	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	S(6)
(3,4-Me) フェニル	エチル	メチル (7)	水素	水素	NH	N	S	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)

【表 19】

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup> (置換位置)	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	A	B <sup>1</sup>	B <sup>2</sup>	X <sup>1</sup>	Y	Z(置換位置)
(2,4-F)フェニル	プロピル	メチル(6,7)	水素	水素	NMe	CH	NMe	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(2,3-F)フェニル	ヘキシル	プロピル(7)	メチル	メチル	S	CH	NPr	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(4-OMe)フェニル	ブチル	ブチル(7)	水素	水素	S	CH	O	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(4-アセチル)フェニル	イソブチル	ヘキシル(7)	メチル	メチル	O	CH	O	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	S(6)
4-シクロヘキシルフェニル	エチル	イソプロピル(7)	水素	水素	S	CH	S	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(4-NO <sub>2</sub> )フェニル	プロピル	2-プロピニル(7)	メチル	メチル	S	CH	NH	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(4-NH <sub>2</sub> )フェニル	ヘキシル	2-ブテニル(7)	メチル	水素	S	N	S	CH(OH)	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(4-NMe <sub>2</sub> )フェニル	ブチル	2-ペンテニル(7)	メチル	エチル	O	CH	NMe	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(3,4,5-Me)フェニル	イソブチル	イソブチル(5)	水素	水素	NH	CH	NPr	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	S(6)

【表 20】

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup> (置換 位置)	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	A	B <sup>1</sup>	B <sup>2</sup>	X <sup>1</sup>	Y	Z(置換 位置)
(3,5-Me,4-OH)フェニル	エチル	t-ブチル(5)	水素	水素	NMe	CH	O	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(3,4-Cl)フェニル	イソプロピル	プロピル(5)	水素	水素	S	CH	O	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(3,4-Me)フェニル	トリフルオロメチル	ブチル(5)	メチル	メチル	S	CH	S	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	S(6)
(2,4-F)フェニル	ベンジル	ヘキシル(5)	メチル	水素	S	CH	NH	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(2,3-F)フェニル	イソプロピル	イソプロピル(5)	メチル	エチル	O	N	S	結合手	CH=CH	O(6)
(4-OMe)フェニル	イソプロピル	2-プロピニル(5)	水素	水素	NH	CH	NMe	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(6)
(4-アセチル)フェニル	イソプロピル	2-ブテニル(4)	水素	水素	NMe	CH	NPr	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(5)
4-シクロヘキシルフェニル	イソプロピル	2-ペンテニル(4)	メチル	メチル	S	CH	O	結合手	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	S(5)

## (代表化合物 5)

一般式 (I) で、 $A=S$ 、 $X^1=$ 結合手、 $X^2=$ 結合手、 $Y=CH_2CH_2$ 、 $B^1=N$ 、 $B^2=O$ 、 $R^1$ の置換位置が2位で、 $R^2$ の置換位置が4位で（従って、 $Y$ は5位で結合）である場合の本発明化合物について、表 2 1 及び 2 2 に示す。

【表 2 1】

$R^1$	$R^2$	$R^3$ (置換位置)	$R^4$	$R^5$	Z(置換位置)
(4- $CF_3$ )フェニル	イソプロピル	メチル(5)	水素	水素	O(6)
(4- $CF_3$ )フェニル	イソプロピル	メチル(5)	メチル	メチル	O(6)
(4- $CF_3$ )フェニル	イソプロピル	メチル(5)	水素	水素	S(6)
(4- $CF_3$ )フェニル	イソプロピル	メチル(5)	水素	水素	NH(6)
(4- $OCF_3$ )フェニル	イソプロピル	メチル(5)	水素	水素	O(6)
(4- $OCF_3$ )フェニル	イソプロピル	メチル(5)	メチル	メチル	O(6)
(4-Cl)フェニル	イソプロピル	メチル(5)	水素	水素	O(6)
(4-Cl)フェニル	イソプロピル	メチル(5)	メチル	メチル	O(6)
(4- $CF_3$ )フェニル	イソプロピル	Cl(5)	水素	水素	S(6)
(4- $CF_3$ )フェニル	イソプロピル	Cl(5)	メチル	メチル	O(6)
(4- $CF_3$ )フェニル	イソプロピル	F(5)	水素	水素	S(6)
(4- $CF_3$ )フェニル	イソプロピル	F(5)	メチル	メチル	O(6)
(4- $CF_3$ )フェニル	イソプロピル	アリル(5)	水素	水素	O(6)
(4- $CF_3$ )フェニル	イソプロピル	アリル(5)	メチル	メチル	O(6)
(4- $CF_3$ )フェニル	イソプロピル	エチル(5)	水素	水素	O(6)
(4- $CF_3$ )フェニル	イソプロピル	エチル(5)	メチル	メチル	S(6)

【表 2 2】

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup> (置換位置)	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Z(置換位置)
4-ピリジル	イソプロピル	メチル(5)	水素	水素	O(6)
4-ピリジル	イソプロピル	メチル(5)	メチル	メチル	O(6)
(4-Me)フェニル	イソプロピル	メチル(5)	水素	水素	S(6)
(4-Me)フェニル	イソプロピル	メチル(5)	メチル	メチル	O(6)
(4-Me)フェニル	ヘキシル	メチル(5)	水素	水素	O(6)
(4-Me)フェニル	ヘキシル	メチル(5)	メチル	メチル	O(6)
(4-CF <sub>3</sub> )フェニル	ヘキシル	メチル(5)	水素	水素	S(6)
(4-CF <sub>3</sub> )フェニル	ヘキシル	メチル(5)	メチル	メチル	O(6)
(4-CF <sub>3</sub> )フェニル	(4-CF <sub>3</sub> )フェニルエチル	メチル(5)	水素	水素	S(6)
(4-CF <sub>3</sub> )フェニル	(4-CF <sub>3</sub> )フェニルエチル	メチル(5)	メチル	メチル	O(6)
(4-CF <sub>3</sub> )フェニル	sec ブチル	メチル(5)	水素	水素	O(6)
(4-CF <sub>3</sub> )フェニル	sec ブチル	メチル(5)	メチル	メチル	O(6)
(4-CF <sub>3</sub> )フェニル	ブチル	メチル(5)	水素	水素	O(6)
(4-CF <sub>3</sub> )フェニル	ブチル	メチル(5)	メチル	メチル	O(6)
(4-CF <sub>3</sub> )フェニル	エチル	メチル(5)	水素	水素	O(6)
(4-CF <sub>3</sub> )フェニル	メチル	メチル(5)	メチル	メチル	O(6)



(代表化合物 6)

一般式 (I) で  $A=O$ 、 $R^2$ =イソプロピル基、 $X^1$ =結合手、 $X^2$ =結合手、 $Y=C$   
 $H_2CH_2$ 、 $B^1=N$ 、 $B^2=O$ 、 $R^1$ の置換位置が2位で、 $R^2$ の置換位置が5位で（従  
 って、 $Y$ は4位で結合）である本発明化合物について表 2 3 に示す。

【表 2 3】

$R^1$	$R^3$ (置換位置)	$R^4$	$R^5$	$Z$ (置換位置)
(2,4-Cl)フェニル	メチル(5)	水素	水素	O(6)
(2,4-Cl)フェニル	メチル(5)	メチル	メチル	O(6)
(2,4-Cl)フェニル	メチル(5)	水素	水素	S(6)
(4-CF <sub>3</sub> )フェニル	メチル(5)	水素	水素	NH(6)
(4-OCF <sub>3</sub> )フェニル	メチル(5)	水素	水素	O(6)
(4-OCF <sub>3</sub> )フェニル	メチル(5)	メチル	メチル	O(6)
(4-CF <sub>3</sub> )フェニル	Cl(5)	水素	水素	S(6)
(4-CF <sub>3</sub> )フェニル	Cl(5)	メチル	メチル	O(6)
(4-CF <sub>3</sub> )フェニル	F(5)	水素	水素	S(6)
(4-CF <sub>3</sub> )フェニル	F(5)	メチル	メチル	O(6)
(4-CF <sub>3</sub> )フェニル	アリル(5)	水素	水素	O(6)
(4-CF <sub>3</sub> )フェニル	アリル(5)	メチル	メチル	O(6)
(4-CF <sub>3</sub> )フェニル	エチル(5)	水素	水素	O(6)
(4-CF <sub>3</sub> )フェニル	エチル(5)	メチル	メチル	S(6)

(代表化合物 7)

一般式 (I) で、 $R^3$  がメチル基で、その置換位置が 5 位で、 $X^1$  = 結合手、 $X^2$  = 結合手、 $Y = CH_2CH_2$ 、 $B^1 = N$ 、 $B^2 = O$  で、 $R^1$  の置換位置が 2 位で、 $R^2$  の置換位置が 5 位で (従って、 $Y$  は 4 位で結合) である本発明化合物を表 2 4 に示す。

【表 2 4】

$R^1$	$R^2$	$R^4$	$R^5$	A	Z(置換位置)
4-ピリジル	イソプロピル	水素	水素	O	O(6)
4-ピリジル	イソプロピル	メチル	メチル	O	O(6)
(4-Me)フェニル	イソプロピル	水素	水素	O	S(6)
(4-Me)フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	O	O(6)
(4-Me)フェニル	ヘキシル	水素	水素	O	O(6)
(4-Me)フェニル	ヘキシル	メチル	メチル	O	O(6)
(4-CF <sub>3</sub> )フェニル	ヘキシル	水素	水素	O	S(6)
(4-CF <sub>3</sub> )フェニル	ヘキシル	メチル	メチル	O	O(6)
(4-CF <sub>3</sub> )フェニル	(4-CF <sub>3</sub> )フェニルエチル	水素	水素	NH	S(6)
(4-CF <sub>3</sub> )フェニル	(4-CF <sub>3</sub> )フェニルエチル	メチル	メチル	NMe	O(6)
(2-OH,4-Cl)フェニル	イソプロピル	水素	水素	O	O(6)
(2-OH,4-Cl)フェニル	イソプロピル	メチル	メチル	O	O(6)

次に本発明の薬理効果について述べる。

本発明化合物のPPAR $\delta$ 活性化作用は、CV-1細胞に受容体プラスミド(GAL4-hPPAR $\delta$  LBD)、ルシフェラーゼ発現プラスミド(UASx4-TK-LUC)及び $\beta$ -ガラクトシダーゼ( $\beta$ -GAL)発現プラスミドをDMRIE-Cにより遺伝子導入後、本発明化合物は、40時間培養後、可溶化細胞をルシフェラーゼ活性及び $\beta$ -GAL活性を測定することにより求めた。

尚、ルシフェラーゼ活性は $\beta$ -GAL活性で補正し、L-165041で処理した細胞のルシフェラーゼ活性を100%として、相対的なリガンド活性を算出した。(後記の実施例11及び12)

表25、26から明らかなように本発明化合物(実施例1、2、5~10)は選択的で強力なPPAR $\delta$ 活性化作用を示した。

また、表27から明らかなように、実施例6から得られた化合物は優れたHDLコレステロール増加作用を有することが確認できた。(実施例13)

従って、本発明の一般式(I)で表される化合物は、優れたPPAR $\delta$ 活性化作用を有することから、血糖降下剤、脂質低下剤、肥満、シンドロームX、高コレステロール血症、高リポ蛋白血症等の代謝異常疾患、高脂血症、動脈硬化症、循環器系疾患、過食症、虚血性疾患、肺ガン、乳がん、結腸ガン、大腸ガン、卵巣ガン等の悪性腫瘍、アルツハイマー病、炎症性疾患、骨粗鬆症(Mano H. et. Al., (2000) J. Biol. Chem., 275:8126-8132)、バセドウ病眼症、副腎白質ジストロフィー等の予防、あるいは治療剤として期待される。

本発明化合物は、ヒトに対して一般的な経口投与又は非経口投与のような適当な投与方法によって投与することができる。

製剤化するためには、製剤の技術分野における通常の方法で錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、懸濁剤、注射剤、坐薬等の剤型に製造することができる。

これらの調製には、通常の賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、色素、希釈剤などが用

いられる。ここで、賦形剤としては、乳糖、D-マンニトール、結晶セルロース、ブドウ糖などが、崩壊剤としては、デンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム（CMC-Ca）などが、滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム、タルクなどが、結合剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ゼラチン、ポリビニルピロリドン（PVP）などが挙げられる。

投与量は通常成人においては、注射剤で有効成分である本発明化合物を1日約0.1mg～100mg，経口投与で1日1mg～2000mgであるが、年齢、症状等により増減することができる。

次に、実施例を挙げ本発明を更に詳細に説明するが本発明はこれらに限定されるものではない。

#### 【実施例】

##### 実施例 1

[[7-アリル-3-[2-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]酢酸

(1) 6-アセトアミド-3-[2-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール

6-アセトアミド-3-メチル-1,2-ベンズイソキサゾール (571mg, 3.00mmol) を乾燥THF (18mL) に溶解させた後、窒素雰囲気下、-78℃にて2MのLDA (3.1mL, 6.2mmol) を10分間かけて滴下した。続いて4-ヨードメチル-5-イソプロピル-2-(2,4-ジクロロフェニル)オキサゾール (1.19g, 3.00mmol) のTHF (3.0mL) 溶液を7分間で滴下した。滴下後、同条件下で1時間攪拌した後、室温に戻し飽和の塩化アンモニウム水溶液ならびに酢酸エチルを加えた。有機層を分取した後、水、食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリ

ウムで乾燥した。酢酸エチルを減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝80／1）にて精製し上記の標題化合物を微黄色油状物（904mg）として得た。（収率70%）

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  :

1. 10 (d, 6H,  $J=7\text{Hz}$ );
2. 22 (s, 3H),
2. 93 (dq, 1H,  $J=7\text{Hz}$ ,  $7\text{Hz}$ ),
3. 06 (t, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ),
3. 34 (t, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ),
7. 12 (dd, 1H,  $J=2$ ,  $9\text{Hz}$ )
7. 32 (dd, 1H,  $J=2$ ,  $9\text{Hz}$ )
7. 37 (d, 1H,  $J=2\text{Hz}$ ),
7. 43 (d, 1H,  $J=9\text{Hz}$ ),
7. 51 (d, 1H,  $J=2\text{Hz}$ ),
7. 89 (d, 1H,  $J=9\text{Hz}$ ),
8. 05 (s, 1H).

(2) 6-ヒドロキシ-3-[2-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール

上記の6-アセトアミド-3-[2-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール（900mg, 1.96mmol）を3N塩酸（45mL）に懸濁させた後、反応温度を100℃に上げ4時間加熱した。反応終了を確認した後、室温に戻し飽和の炭酸水素ナトリウム水溶液を加え中和した。酢酸エチルを加え有機層を分取した後、食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去することで残渣に6-アミノ-3-[2-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール（770mg）を褐色油状物として得た。このアミノ体（770mg, 1.85mmol）を25%硫酸（9.3mL）に懸濁させた後、氷冷し

た。続いて、亜硝酸ナトリウム水溶液（166mg, 2.41mmol/1.3ml）を5分間で滴下した後、同条件下で45分間攪拌した。この反応溶液を加熱還流中の75%硫酸水溶液（7.4mL）に5分間で滴下し、更に同条件下で、4時間加熱還流した。放冷後、ジエチルエーテルで抽出し飽和の塩化アンモニウム水溶液ならび食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ジエチルエーテルを減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=3/1）にて精製し上記の標題化合物を微黄色油状物（138mg）として得た。（2工程収率17%）

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$ :

- 1.23 (d, 6H,  $J=7\text{Hz}$ ),
- 2.93 (dq, 1H,  $J=7\text{Hz}$ ,  $7\text{Hz}$ ),
- 3.06 (t, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ),
- 3.32 (t, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ),
- 5.36 (s, 1H),
- 6.75 (dd, 1H,  $J=2$ ,  $8\text{Hz}$ )
- 6.92 (d, 1H,  $J=2\text{Hz}$ )
- 7.30 (dd, 1H,  $J=2$ ,  $8\text{Hz}$ ),
- 7.35 (d, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ),
- 7.51 (d, 1H,  $J=2\text{Hz}$ ),
- 7.89 (d, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ).

(3) 6-アリルオキシ-3-[2-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール

上記の6-ヒドロキシ-3-[2-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール（500mg, 1.20mmol）、炭酸カリウム（249mg, 1.80mmol）をアセトン（30mL）に懸濁させた後、氷冷下で臭化アリル（217mg, 1.80mmol）を1分間で滴下した。室温に戻し、20時間攪拌した後、不溶物を濾過、更にアセトンにて洗浄し溶媒を留去した。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン

／酢酸エチル＝4／1）で精製し上記の標題化合物を無色油状物（420mg）として得た。（収率77％）

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  :

1. 11 (d, 6H,  $J=7\text{Hz}$ ),
2. 92 (dq, 1H,  $J=7\text{Hz}$ ,  $7\text{Hz}$ ),
3. 06 (t, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ),
3. 32 (t, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ),
4. 5-4. 6 (m, 2H),
5. 3-5. 5 (m, 2H),
6. 0-6. 1 (m, 1H),
6. 86 (dd, 1H,  $J=2$ ,  $8\text{Hz}$ )
6. 96 (d, 1H,  $J=2\text{Hz}$ )
7. 32 (dd, 1H,  $J=2$ ,  $8\text{Hz}$ ),
7. 36 (d, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ),
7. 51 (d, 1H,  $J=2\text{Hz}$ ),
7. 90 (d, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ).

(4) 7-アリル-6-ヒドロキシ-3-[2-[2-(2, 4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]エチル]-1, 2-ベンズイソキサゾール

6-アリルオキシ-3-[2-[2-(2, 4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]エチル]-1, 2-ベンズイソキサゾール (70mg, 0.153mmol) を180℃にて4時間加熱した。室温に戻し、反応混合物を直接、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝3／1）に付し精製することで上記の標題化合物を白色粉末（47mg）として得た。（収率67％）

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  :

1. 11 (d, 6H,  $J=7\text{Hz}$ ),
2. 92 (dq, 1H,  $J=7\text{Hz}$ ,  $7\text{Hz}$ ),
3. 05 (t, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ),

3.31 (t, 2H,  $J=7\text{ Hz}$ ),  
3.65–3.70 (m, 2H),  
5.15–5.25 (m, 2H),  
5.41 (s, 1H),  
6.0–6.1 (m, 1H),  
6.76 (d, 1H,  $J=8\text{ Hz}$ ),  
7.25 (d, 1H,  $J=8\text{ Hz}$ )  
7.32 (dd, 1H,  $J=2, 8\text{ Hz}$ ),  
7.51 (d, 1H,  $J=2\text{ Hz}$ ),  
7.89 (d, 1H,  $J=8\text{ Hz}$ ).

(5) [[7-アリル-3-[2-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]酢酸エチル

上記の7-アリル-6-ヒドロキシ-3-[2-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール (45mg, 0.098mmol)、炭酸カリウム (20mg, 0.147mmol) をアセトン (5.0mL) に懸濁させた後、プロモ酢酸エチル (25mg, 0.147mmol) のアセトン溶液を氷冷下で加えた。室温に戻し、20時間攪拌した後、不溶物を濾過、更にアセトンにて洗浄後、溶媒を留去した。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=4/1) で精製し上記の標題化合物を無色油状物 (43mg) として得た。(収率80%)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$ :

1.11 (d, 6H,  $J=7\text{ Hz}$ ),  
1.28 (t, 3H,  $J=7\text{ Hz}$ ),  
2.91 (dq, 1H,  $J=7\text{ Hz}, 7\text{ Hz}$ ),  
3.05 (t, 2H,  $J=7\text{ Hz}$ ),  
3.32 (t, 2H,  $J=7\text{ Hz}$ ),



3. 65-3. 70 (m, 2H),  
4. 25 (q, 2H,  $J=7\text{ Hz}$ )  
4. 70 (s, 2H)  
4. 95-5. 15 (m, 2H),  
6. 0-6. 1 (m, 1H),  
6. 74 (d, 1H,  $J=9\text{ Hz}$ ),  
7. 30 (d, 1H,  $J=9\text{ Hz}$ )  
7. 32 (dd, 1H,  $J=2, 9\text{ Hz}$ ),  
7. 51 (d, 1H,  $J=2\text{ Hz}$ ),  
7. 89 (d, 1H,  $J=9\text{ Hz}$ ).

(6) [[7-アリル-3-[2-[2-(2, 4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]エチル]-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]酢酸

上記のエステル体 (40 mg, 0. 074 mmol) をエタノール-水 (3. 0 mL - 1. 5 mL) の混合溶媒に溶解させた後、水酸化リチウムの一水和物 (8 mg) を加え 20 時間攪拌した。反応溶液に氷を加え、続いて 3 N 塩酸を加え中和した。析出した結晶を濾取した後、水洗後、一晚風乾させ更に減圧乾燥することで標題化合物 (25 mg) を得た。(収率 66%)

白色粉末

mp 80-85°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ :

1. 13 (d, 6H,  $J=7\text{ Hz}$ ),  
2. 94 (dq, 1H,  $J=7\text{ Hz}, 7\text{ Hz}$ ),  
3. 06 (t, 2H,  $J=7\text{ Hz}$ ),  
3. 31 (t, 2H,  $J=7\text{ Hz}$ ),  
3. 65-3. 75 (m, 2H),  
4. 73 (s, 2H)

5. 0-5. 2 (m, 2H),  
5. 9-6. 1 (m, 1H),  
6. 76 (d, 1H, J=9Hz),  
7. 32 (d, 1H, J=9Hz)  
7. 32 (dd, 1H, J=2, 9Hz),  
7. 51 (d, 1H, J=2Hz),  
7. 89 (d, 1H, J=9Hz).

## 実施例 2

2-[ [7-アリル-3-[2-[2-(2, 4-ジクロロフェニル)-5-イソプロ  
ビル-4-オキサゾリル] エチル] -1, 2-ベンズイソキサゾール-6-イル] オキ  
シ] -2-メチルプロピオン酸

(1) 2-[ [7-アリル-3-[2-[2-(2, 4-ジクロロフェニル)-5-イ  
ソプロビル-4-オキサゾリル] エチル] -1, 2-ベンズイソキサゾール-6-イル  
] オキシ] -2-メチルプロピオン酸エチル

上記の7-アリル-6-ヒドロキシ-3-[2-[2-(2, 4-ジクロロフェニル)  
]-5-イソプロビル-4-オキサゾリル] エチル] -1, 2-ベンズイソキサゾール  
(92mg, 0.20mmol)、2-ブロモ-2-メチルプロピオン酸エチル(19  
6mg, 1.00mmol)、炭酸カリウム(138mg, 1.00mmol)、をメ  
チルエチルケトン(5.0mL)に懸濁させた後、20時間加熱還流した。室温に戻し  
た後、不溶物を濾過、更にメチルエチルケトンにて洗浄し溶媒を留去した。残渣をシリ  
カゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=5/1)で精製し上記の標  
題化合物を無色油状物(100mg)として得た。(定量的収率)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ:

1. 09 (d, 6H, J=7Hz),  
1. 23 (t, 3H, J=7Hz),

1. 60 (s, 6H),
2. 90 (dq, 1H, J=7Hz, 7Hz),
3. 04 (t, 2H, J=7Hz),
3. 31 (t, 2H, J=7Hz),
3. 65-3. 70 (m, 2H),
4. 23 (q, 2H, J=7Hz),
4. 95-5. 15 (m, 2H),
6. 0-6. 1 (m, 1H),
6. 65 (d, 1H, J=9Hz),
7. 19 (d, 1H, J=9Hz),
7. 32 (dd, 1H, J=2, 9Hz),
7. 51 (d, 1H, J=2Hz),
7. 89 (d, 1H, J=9Hz).

(2) 2-[[7-アリル-3-[2-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオン酸

実施例1の(6)と同様の手法で標題化合物を得た。(収率73%)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$ :

1. 10 (d, 6H, J=7Hz),
1. 63 (s, 6H),
2. 92 (dq, 1H, J=7Hz, 7Hz),
3. 06 (t, 2H, J=7Hz),
3. 31 (t, 2H, J=7Hz),
3. 65-3. 70 (m, 2H),
5. 00-5. 15 (m, 2H),
5. 9-6. 1 (m, 1H),
6. 80 (d, 1H, J=8Hz),

7. 21 (d, 1H,  $J=8\text{ Hz}$ ),  
7. 30 (dd, 1H,  $J=2, 8\text{ Hz}$ ),  
7. 49 (d, 1H,  $J=2\text{ Hz}$ ),  
7. 85 (d, 1H,  $J=8\text{ Hz}$ ).

### 実施例3

[[7-プロピル-3-[2-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]酢酸

(1) [[7-プロピル-3-[2-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]酢酸エチル

[[7-アリル-3-[2-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]酢酸エチル (65 mg, 0.12 mmol) をエタノール (7.0 mL) に溶解させた後、10% Pd-C (6 mg) を加えた。水素雰囲気下 (常圧) で3時間攪拌した後、不要物を濾過した。濾液を濃縮し、残渣に上記の標題化合物を無色油状物 (63 mg) として得た。 (収率97%)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ :

- 0.97 (t, 3H,  $J=7\text{ Hz}$ ),  
1.09 (d, 6H,  $J=7\text{ Hz}$ ),  
1.26 (t, 3H,  $J=7\text{ Hz}$ ),  
1.7-1.8 (m, 2H),  
2.9-3.0 (m, 3H),  
3.05 (t, 2H,  $J=7\text{ Hz}$ ),  
3.32 (t, 2H,  $J=7\text{ Hz}$ ),

4. 25 (q, 2H,  $J=7\text{ Hz}$ ),  
4. 70 (s, 2H),  
6. 71 (d, 1H,  $J=8\text{ Hz}$ ),  
7. 25 (d, 1H,  $J=9\text{ Hz}$ ),  
7. 33 (dd, 1H,  $J=2, 9\text{ Hz}$ ),  
7. 51 (d, 1H,  $J=2\text{ Hz}$ ),  
7. 89 (d, 1H,  $J=8\text{ Hz}$ ).

(2) [[7-プロピル-3-[2-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソ  
プロピル-4-オキサゾリル]エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール-6-イル]  
オキシ]酢酸

実施例1の(6)と同様の手法で標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$ :

0. 96 (t, 3H,  $J=7\text{ Hz}$ ),  
1. 12 (d, 6H,  $J=7\text{ Hz}$ ),  
1. 7-1. 8 (m, 2H),  
2. 9-3. 0 (m, 3H),  
3. 06 (t, 2H,  $J=7\text{ Hz}$ ),  
3. 30 (t, 2H,  $J=7\text{ Hz}$ ),  
4. 25 (q, 2H,  $J=7\text{ Hz}$ ),  
4. 74 (s, 2H),  
6. 74 (d, 1H,  $J=8\text{ Hz}$ ),  
7. 26 (d, 1H,  $J=9\text{ Hz}$ ),  
7. 33 (dd, 1H,  $J=2, 9\text{ Hz}$ ),  
7. 51 (d, 1H,  $J=2\text{ Hz}$ ),  
7. 87 (d, 1H,  $J=8\text{ Hz}$ ).

## 実施例 4

2-[ [7-アリル-3-[2-[2-[ (4-トリフルオロメチル) フェニル] -4-  
-イソプロピル-5-チアゾリル] エチル] -1, 2-ベンズイソキサゾール-6-イ  
ル] オキシ] -2-メチルプロピオン酸

下記の(1)～(5)は実施例1と同様の手法で、また(6)及び(7)は実施例2と同様の手法で合成した。

(1) 6-アセトアミド-3-[2-[2-[ (4-トリフルオロメチル) フェニル] -4-  
-イソプロピル-5-チアゾリル] エチル] -1, 2-ベンズイソキサゾール

微黄色油状物

収率20%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ:

- 1. 24 (d, 6H, J=7Hz),
- 2. 23 (s, 3H),
- 3. 03 (dq, 1H, J=7Hz, 7Hz),
- 3. 25-3. 40 (m, 4H),
- 7. 20 (dd, 1H, J=2, 9Hz),
- 7. 36 (d, 1H, J=2Hz),
- 7. 44 (d, 1H, J=9Hz),
- 7. 65 (d, 2H, J=8Hz),
- 7. 99 (d, 2H, J=8Hz),
- 8. 07 (s, 1H).

(2) 6-アミノ-3-[2-[2-[ (4-トリフルオロメチル) フェニル] -4-  
-イソプロピル-5-チアゾリル] エチル] -1, 2-ベンズイソキサゾール

微黄色油状物

収率 93%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ :

- 1.25 (d, 6H,  $J=7\text{ Hz}$ ),
- 3.04 (dq, 1H,  $J=7\text{ Hz}$ ,  $7\text{ Hz}$ ),
- 3.15–3.40 (m, 4H),
- 4.0–4.05 (br, 2H),
- 6.61 (dd, 1H,  $J=2$ ,  $9\text{ Hz}$ ),
- 6.73 (d, 1H,  $J=2\text{ Hz}$ ),
- 7.27 (d, 1H,  $J=9\text{ Hz}$ ),
- 7.65 (d, 2H,  $J=8\text{ Hz}$ ),
- 8.00 (d, 2H,  $J=8\text{ Hz}$ ),

(3) 6-ヒドロキシ-3-[2-[2-[(4-トリフルオロメチル)フェニル]-4-イソプロピル-5-チアゾリル]エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール

微黄色油状物

収率 32%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ :

- 1.24 (d, 6H,  $J=7\text{ Hz}$ ),
- 3.03 (dq, 1H,  $J=7\text{ Hz}$ ,  $7\text{ Hz}$ ),
- 3.2–3.4 (m, 4H),
- 5.95–6.00 (br, 1H),
- 6.83 (dd, 1H,  $J=2$ ,  $9\text{ Hz}$ ),
- 6.79 (d, 1H,  $J=2\text{ Hz}$ ),
- 7.38 (d, 1H,  $J=9\text{ Hz}$ ),
- 7.64 (d, 2H,  $J=8\text{ Hz}$ ),
- 7.99 (d, 2H,  $J=8\text{ Hz}$ ),

(4) 6-アリルオキシ-3-[2-[2-[(4-トリフルオロメチル)フェニル]

－4－イソプロピル－5－チアゾリル] エチル] －1, 2－ベンズイソキサゾール

微黄色油状物

収率49%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  :

- 1.24 (d, 6H,  $J=7\text{Hz}$ ),
- 3.04 (dq, 1H,  $J=7\text{Hz}$ ,  $7\text{Hz}$ ),
- 3.2－3.4 (m, 4H),
- 4.60－4.65 (m, 2H),
- 5.30－5.50 (m, 2H),
- 6.00－6.15 (m, 1H),
- 6.93 (dd, 1H,  $J=2$ ,  $9\text{Hz}$ ),
- 7.00 (d, 1H,  $J=2\text{Hz}$ ),
- 7.40 (d, 1H,  $J=9\text{Hz}$ ),
- 7.65 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ),
- 8.00 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ).

(5) 7－アリルオキシ－6－ヒドロキシ－3－[2－[2－[(4－トリフルオロメチル)フェニル]－4－イソプロピル－5－チアゾリル]エチル]－1, 2－ベンズイソキサゾール

白色粉末

収率71%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  :

- 1.24 (d, 6H,  $J=7\text{Hz}$ ),
- 3.03 (dq, 1H,  $J=7\text{Hz}$ ,  $7\text{Hz}$ ),
- 3.2－3.4 (m, 4H),
- 3.65－3.75 (m, 2H),
- 5.15－5.30 (m, 2H),



5.56 (s, 1H),  
 6.00-6.10 (m, 1H),  
 6.84 (d, 1H, J=9 Hz),  
 7.28 (d, 1H, J=9 Hz),  
 7.65 (d, 2H, J=8 Hz),  
 8.00 (d, 2H, J=8 Hz),

(6) 2-[[7-アリル-3-[2-[2-(4-トリフルオロメチル)フェニル]-4-イソプロピル-5-チアソリル]エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオン酸エチル

微黄色油状物

収率48%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ:

1.23 (t, 3H, J=7 Hz),  
 1.23 (d, 6H, J=7 Hz),  
 1.62 (s, 6H),  
 3.02 (dq, 1H, J=7 Hz, 7 Hz),  
 3.2-3.4 (m, 4H),  
 3.65-3.75 (m, 2H),  
 4.23 (q, 2H, J=7 Hz),  
 5.0-5.15 (m, 2H),  
 5.95-6.10 (m, 1H),  
 6.71 (d, 1H, J=9 Hz),  
 7.22 (d, 1H, J=9 Hz),  
 7.65 (d, 2H, J=8 Hz),  
 7.99 (d, 2H, J=8 Hz),

(7) 2-[[7-アリル-3-[2-[2-(4-トリフルオロメチル)フェニル]

] - 4 - イソプロピル - 5 - チアゾリル] エチル] - 1, 2 - ベンズイソキサゾール - 6 - イル] オキシ] - 2 - メチルプロピオン酸

無色油状物

収率 81%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$ :

- 1.23 (d, 6H,  $J=7\text{ Hz}$ ),
- 1.65 (s, 6H),
- 3.01 (dq, 1H,  $J=7\text{ Hz}$ ,  $7\text{ Hz}$ ),
- 3.2-3.4 (m, 4H),
- 3.65-3.75 (m, 2H),
- 5.0-5.15 (m, 2H),
- 5.95-6.10 (m, 1H),
- 6.85 (d, 1H,  $J=9\text{ Hz}$ ),
- 7.27 (d, 1H,  $J=9\text{ Hz}$ ),
- 7.65 (d, 2H,  $J=8\text{ Hz}$ ),
- 7.99 (d, 2H,  $J=8\text{ Hz}$ ),

#### 実施例5

[3-[2-[4-イソプロピル-2-(4-トリフルオロメチル)フェニル-5-チアゾリル]-エチル]-5-メチル-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ酢酸

(1) 6-アセトアミド-3-[2-[4-イソプロピル-2-(4-トリフルオロメチル)フェニル-5-チアゾリル]エチル]-5-メチル-1, 2-ベンズイソキサゾール

6-アセトアミド-3, 5-ジメチル-1, 2-ベンズイソキサゾール (9.18g, 45.0 mmol) を乾燥 THF (315 mL) に溶解させた後、窒素雰囲気下、 $-78^\circ\text{C}$  にて 2M の LDA (53 mL, 106.0 mmol) を 40 分間かけて滴下した。さらに同条件 ( $-78^\circ\text{C}$ ) で 15 分間攪拌した後、4-イソプロピル-5-ヨードメチル-2-(4-トリフルオロメチル)フェニル-チアゾール (18.51g, 45.0 mmol) の THF 溶液 (100 mL) を 45 分間で滴下した。1 時間、同条件 ( $-78^\circ\text{C}$ ) で攪拌後、室

温に戻し飽和の塩化アンモニウム水溶液及び酢酸エチルを加えた。酢酸エチル層を分取後、水、食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過した。酢酸エチルを留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝1／1）にて精製し上記の標題化合物を微黄色結晶（7.40g）として得た。（収率34%）

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  :

- 1. 25 (d, 6 H,  $J=7$  Hz),
- 2. 26 (bs, 3 H),
- 2. 32 (s, 3 H),
- 3. 04 (m, 1 H),
- 3. 26 (dd, 2 H,  $J=6, 8$  Hz),
- 3. 37 (dd, 2 H,  $J=6, 8$  Hz),
- 7. 12 (bs, 1 H),
- 7. 65 (d, 2 H,  $J=8$  Hz),
- 7. 99 (d, 2 H,  $J=8$  Hz),
- 8. 40 (bs, 1 H).

(2) 6-アミノ-3-[2-[4-イソプロピル-2-(4-トリフルオロメチル)フェニル-5-チアゾリル]エチル]-5-メチル-1, 2-ベンズイソキサゾール

上記のアミド体(18.0g, 36.9mmol)を4M塩酸(360mL)、酢酸(180mL)に懸濁させた後、24時間加熱還流した。反応終了を確認後、室温に戻し氷冷水に注ぎ10Nの水酸化ナトリウム水溶液を加え中和した。酢酸エチルを加え有機層を分取した後、飽和の食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過した。溶媒を留去後、残渣の粗結晶を濾取、ヘキサン洗浄し標題化合物を微褐色結晶(16.8g)として得た。（収率94%）

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  :

- 1. 25 (d, 6 H,  $J=7$  Hz),
- 2. 21 (s, 3 H),
- 3. 05 (m, 1 H),
- 3. 21 (dd, 2 H,  $J=6, 9$  Hz),
- 3. 35 (dd, 2 H,  $J=6, 9$  Hz),

- 4. 01 (bs, 2 H),
- 6. 75 (s, 1 H),
- 7. 14 (s, 1 H),
- 7. 64 (d, 2 H, J=8 Hz),
- 8. 00 (d, 2 H, J=8 Hz).

(3) 6-ヒドロキシ-3-[2-[4-イソプロピル-2-(4-トリフルオロメチル)フェニル-5-チアゾリル]エチル]-5-メチル-1, 2-ベンズイソキサゾール

上記のアニン体(15. 4g, 34. 6mmol)を25%硫酸(170ml)に懸濁させた後、氷冷下で亜硝酸ナトリウム水溶液(3. 10g, 45mmol)を加えた。同条件で20分間攪拌した後、130℃に加熱した75%硫酸に20分間で滴下した。同条件で3時間、加熱還流後、室温にもどし、氷冷水にあけた。酢酸エチルを加え有機層を分取、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過した。溶媒を留去後、残渣の粗結晶を濾取、ヘキサン洗浄し標題化合物を微褐色結晶(8. 36g)得た。

(収率54%)

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  :

- 1. 24 (d, 6H, J=7Hz),
- 2. 30 (s, 3H),
- 3. 04 (m, 1H),
- 3. 2-3. 4 (m, 4H),
- 5. 31 (s, 1H),
- 6. 93 (s, 1H),
- 7. 22 (s, 1H),
- 7. 65 (d, 2H, J=9Hz),
- 8. 00 (d, 2H, J=9Hz).

(4) [3-[2-[4-イソプロピル-2-(4-トリフルオロメチル)フェニル-5-チアゾリル]エチル]-5-メチル-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ酢酸エチル

実施例1の(5)と同様の手法で表記化合物を得た。

微黄色油状物 収率65%

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  :

1. 25(d, 6H,  $J=7\text{Hz}$ ),
1. 31(t, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ),
2. 33(s, 3H),
3. 04(m, 1H),
3. 2-3. 4(m, 4H),
4. 12(q, 2H,  $J=7\text{Hz}$ )
4. 71(s, 2H),
6. 83(s, 1H),
7. 25(s, 1H),
7. 65(d, 2H,  $J=9\text{Hz}$ ),
8. 00(d, 2H,  $J=9\text{Hz}$ ).

(5) [3-[2-[4-イソプロピル-2-(4-トリフルオロメチル)フェニル-5-チアゾリル]エチル]-5-メチル-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ酢酸

実施例1の(6)と同様の手法で表記化合物を得た。

白色粉末 収率71%

mp (dec) 180-190°C

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  :

1. 24(d, 6H,  $J=7\text{Hz}$ ),
2. 33(s, 3H),
3. 03(m, 1H),
3. 2-3. 4(m, 4H),
4. 77(s, 2H),
6. 87(s, 1H),
7. 26(s, 1H),
7. 64(d, 2H,  $J=9\text{Hz}$ ),
7. 99(d, 2H,  $J=9\text{Hz}$ ).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2960, 2930, 1740, 1620, 1520, 1450, 1420, 1320, 1280, 1250,

1160, 1120, 1060, 840.

## 実施例6

2-[[3-[2-[4-イソプロピル-2-(4-トリフルオロメチル)フェニル-5-チアゾリル]エチル]-5-メチル-1,2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオン酸

(1) 2-[[3-[2-[4-イソプロピル-2-(4-トリフルオロメチル)フェニル-5-チアゾリル]エチル]-5-メチル-1,2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオン酸エチル

実施例2の(1)と同様の手法で表記化合物を得た。

微黄色油状物 収率85%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta :$

1. 23(d, 6H,  $J=7\text{Hz}$ ),

1. 24(t, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ),

1. 67(s, 6H)

2. 26(s, 3H),

3. 02(m, 1H),

3. 2-3. 4(m, 4H),

4. 25(q, 2H,  $J=7\text{Hz}$ )

6. 77(s, 1H),

7. 25(s, 1H),

7. 65(d, 2H,  $J=9\text{Hz}$ ),

8. 00(d, 2H,  $J=9\text{Hz}$ ).

(2) 2-[[3-[2-[4-イソプロピル-2-(4-トリフルオロメチル)フェニル-5-チアゾリル]エチル]-5-メチル-1,2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオン酸

実施例2の(2)と同様の手法で表記化合物を得た。

白色結晶 収率94%

mp (dec) 166–168°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  :

1. 23(d, 6H,  $J=7\text{Hz}$ ),

1. 72(s, 6H)

2. 28(s, 3H),

3. 02(m, 1H),

3. 2–3. 4(m, 4H),

6. 93(s, 1H),

7. 25(s, 1H),

7. 65(d, 2H,  $J=9\text{Hz}$ ),

8. 00(d, 2H,  $J=9\text{Hz}$ ).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3000, 1720, 1620, 1520, 1450, 1370, 1320, 1280, 1160,  
1120, 1060, 850, 820.

#### 実施例7

[3-[2-[4-イソプロピル-2-(4-トリフルオロメチル)フェニル-5-チアゾリル]エチル]-5-メチル-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-イル]チオ酢酸

(1) 3-[2-[4-イソプロピル-2-(4-トリフルオロメチル)フェニル-5-チアゾリル]-エチル]-6-メルカプト-5-メチル-1, 2-ベンズイソキサゾール

6-アミノ-3-[2-[イソプロピル-2-(4-トリフルオロメチル)フェニル-5-チアゾリル]エチル]-5-メチル-1, 2-ベンズイソキサゾール (475 mg, 1.07mmol) をエタノール (3.3mL) に溶解させた。氷冷下 (外温 0°C)、濃塩酸 (1.68mL) を加えた後、亜硝酸ナトリウム (81mg, 1.17mmol) を加えた。30分後、キサントゲン酸カリウム (430mg, 2.68mmol) の水溶液を5分間で滴下後、反応温度を45°Cとし18時間攪拌した。放冷後、反応溶液を水にあげ酢酸エチルで抽出し、有機層を分取、飽和の食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=5/1) で精製して、ジチオ炭酸エステル体を粗体 (131mg) として得た。続いて、このジチオ炭酸エステル体をエタノールに溶解させた後、室温で水酸化カリウム (36mg) の水溶液を加え、3時間加

熱還流した。原料の消失を確認後、反応溶液を氷冷水にあげ、1N塩酸を加え中和した。酢酸エチルを加え有機層を分取後、飽和の食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン酢酸エチル／酢酸エチル＝5／1）で精製して標題化合物（65mg）を得た。（収率7%）（2工程収率）

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta :$

1. 23(d, 6H,  $J=7\text{Hz}$ ),
2. 38(s, 3H),
3. 04(m, 1H),
3. 2-3. 4(m, 4H),
3. 60(s, 1H),
7. 26(s, 1H),
7. 49(s, 1H)
7. 65(d, 2H,  $J=9\text{Hz}$ ),
8. 00(d, 2H,  $J=9\text{Hz}$ ).

(2) [[3-[2-[4-イソプロピル-2-(4-トリフルオロメチル)フェニル-5-チアゾリル]エチル]-5-メチル-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-イル]チオ]酢酸エチル

実施例1の(5)と同様の手法で目的物を得た。

微黄色油状物 収率69%

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta :$

1. 25(d, 6H,  $J=7\text{Hz}$ ),
1. 27(t, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ),
2. 41(s, 3H),
3. 03(m, 1H),
3. 2-3. 4(m, 4H),
3. 76(s, 2H),
4. 22(q, 2H,  $J=7\text{Hz}$ )
7. 27(s, 1H),
7. 45(s, 1H),



7. 65 (d, 2H, J=9Hz),

7. 99 (d, 2H, J=9Hz).

(3) [3-[2-[4-イソプロピル-2-(4-トリフルオロメチル)フェニル-5-チアゾリル]エチル]-5-メチル-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-イル]チオ酢酸

実施例1の(6)と同様の手法で目的物を得た。

微黄白色粉末 収率73%

mp (dec) 170°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ:

1. 24 (d, 6H, J=7Hz),

2. 42 (s, 3H),

3. 03 (m, 1H),

3. 2-3. 4 (m, 4H),

3. 81 (s, 2H),

7. 28 (s, 1H),

7. 46 (s, 1H),

7. 65 (d, 2H, J=9Hz),

8. 00 (d, 2H, J=9Hz).

#### 実施例8

[3-[2-[4-イソプロピル-2-(4-トリフルオロメチル)フェニル-5-チアゾリル]エチル]-5-メチル-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-イル]アミノ酢酸

(1) [3-[2-[4-イソプロピル-2-(4-トリフルオロメチル)フェニル-5-チアゾリル]エチル]-5-メチル-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-イル]アミノ酢酸エチル

6-アミノ-3-[2-[4-イソプロピル-2-(4-トリフルオロメチル)フェニル-5-チアゾリル]エチル]-5-メチル-1, 2-ベンズイソキサゾール(445 mg, 1. 00mmol)、プロモ酢酸エチル(154mg, 1. 20mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(142mg, 1. 10mmol)をDMF(10mL)に溶解させた。18時間加熱還流した後、反応溶液を水にあげ酢酸エチルで抽出した。

有機層を分取後、飽和の食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過した。溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝3／1）で精製して、茶褐色粉末の標題化合物（160mg）を得た。（収率30%）

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  :

1. 25 (d, 6H,  $J=7\text{Hz}$ ),
1. 34 (t, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ),
2. 25 (s, 3H),
3. 05 (m, 1H),
3. 2-3. 3 (m, 4H),
3. 97 (d, 2H,  $J=3\text{Hz}$ )
4. 6-4. 7 (br, 1H)
4. 12 (q, 2H,  $J=7\text{Hz}$ )
6. 51 (s, 1H),
7. 15 (s, 1H),
7. 64 (d, 2H,  $J=9\text{Hz}$ ),
8. 00 (d, 2H,  $J=9\text{Hz}$ ).

(2) [3-[2-[4-イソプロピル-2-(4-トリフルオロメチル)フェニル-5-チアゾリル]エチル]-5-メチル-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-イル]アミノ酢酸

実施例1の(6)と同様の手法で表記化合物を得た。

微褐色結晶 収率73%

mp(dec) 180-185°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  :

1. 25 (d, 6H,  $J=7\text{Hz}$ ),
2. 25 (s, 3H),
3. 04 (m, 1H),
3. 2-3. 3 (m, 4H),
4. 07 (s, 2H),
6. 54 (s, 1H),

7. 15 (s, 1H),  
 7. 64 (d, 2H, J=9Hz),  
 7. 99 (d, 2H, J=9Hz).

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3425, 2950, 2925, 1740, 1620, 1520, 1440, 1380, 1370,  
 1320, 1220, 1160, 1060, 840.

#### 実施例9

[3-[2-[2-(2, 4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]エチル]-5-  
 メチル-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ酢酸

(1) 6-アセトアミド-3-[2-[2-(2, 4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサ  
 ゾリル]エチル]-5-メチル-1, 2-ベンズイソキサゾール

実施例5の(1)と同様の手法で表記化合物を得た。

褐色油状物 収率34%

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ:

1. 10 (d, 6 H, J=7 Hz),  
 2. 24 (bs, 3 H),  
 2. 26 (s, 3 H),  
 2. 92 (m, 1 H),  
 3. 05 (t, 2 H, J=7 Hz),  
 3. 33 (t, 2 H, J=7 Hz),  
 7. 16 (bs, 1 H),  
 7. 28 (s, 1 H),  
 7. 32 (dd, 1 H, J=2, 9 Hz),  
 7. 51 (d, 1 H, J=2 Hz),  
 7. 91 (d, 1 H, J=9 Hz),  
 8. 34 (bs, 1 H).

(2) 6-アミノ-3-[2-[2-(2, 4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]

エチル]-5-メチル-1,2-ベンズイソキサゾール

実施例5の(2)と同様の手法で表記化合物を得た。

収率42%

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  :

- 1. 10 (d, 6 H,  $J=7$  Hz),
- 2. 14 (s, 3 H),
- 2. 92 (m, 1 H),
- 3. 03 (t, 2 H,  $J=7$  Hz),
- 3. 27 (t, 2 H,  $J=7$  Hz),
- 3. 97 (bs, 2 H),
- 6. 72 (s, 1 H),
- 7. 13 (s, 1 H),
- 7. 32 (dd, 1 H,  $J=2, 8$  Hz),
- 7. 51 (d, 1 H,  $J=2$  Hz),
- 7. 92 (d, 1 H,  $J=8$  Hz).

(3)3-[2-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]エチル]-

6-ヒドロキシ-5-メチル-1,2-ベンズイソキサゾール

実施例5の(3)と同様の手法で表記化合物を得た。

淡黄色結晶 収率44%

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  :

- 1. 11 (d, 6 H,  $J=7$  Hz),
- 2. 22 (s, 3 H),
- 2. 92 (m, 1 H),
- 3. 05 (t, 2 H,  $J=7$  Hz),
- 3. 29 (t, 2 H,  $J=7$  Hz),
- 6. 15 (bs, 1 H),
- 6. 88 (s, 1 H),
- 7. 19 (s, 1 H),

7.32 (dd, 1 H, J=2, 9 Hz),

7.51 (d, 1 H, J =2 Hz),

7.90 (d, 1 H, J=9 Hz).

(4) [[3-[2-[2-(2, 4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]エチル]-5-メチル-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ酢酸エチル

実施例5の(4)と同様の手法で表記化合物を得た。

収率97%

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ :

1.11 (d, 6 H, J=7 Hz),

1.30 (t, 3 H, J=7 Hz),

2.23 (s, 3 H),

2.91 (m, 1 H),

3.04 (t, 2 H, J=7 Hz),

3.31 (t, 2 H, J=7 Hz),

4.28 (q, 2 H, J=7 Hz),

4.69 (s, 2 H),

6.80 (s, 1 H),

7.24 (s, 1 H),

7.33 (dd, 1 H, J=2, 8 Hz),

7.51 (d, 1 H, J =2 Hz),

7.91 (d, 1 H, J=8 Hz).

(5) [3-[2-[2-(2, 4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]-エチル]-5-メチル-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ酢酸

実施例5の(5)と同様の手法で表記化合物を得た。

収率88%

淡黄色結晶

mp(dec) 180-184°C

$^1\text{H}$ -NMR( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  :

1. 11 (d, 6H,  $J=7\text{Hz}$ ),
2. 26 (s, 3H),
2. 93 (m, 1H),
3. 04 (t, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ) ,
3. 30 (t, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ),
4. 76 (s, 2H)
6. 84 (s, 1H),
7. 23 (s, 1H),
7. 33 (dd, 1H,  $J=2, 8\text{Hz}$ ),
7. 64 (d, 1H,  $J=2\text{Hz}$ ),
7. 99 (d, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ).

IR(KBr) $\text{cm}^{-1}$ : 1749, 1718, 1625, 1562, 1521, 1457, 1446, 1429, 1388,  
1361, 1317, 1284, 1251, 1162, 1103, 1087, 1041, 898,  
863, 831, 817, 775, 732, 674, 667, 611.

#### 実施例10

2-[[[3-[2-[4-イソプロピル-2-(4-トリフルオロメチル)フェニル-5-チアゾリル]エチル]-5-メチル-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオン酸  
2-ピペリジノエチルエステル 塩酸塩

2-[[[3-[2-[4-イソプロピル-2-(4-トリフルオロメチル)フェニル-5-チアゾリル]エチル]-5-メチル-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオン酸 (247mg, 0.463mmol) をジクロロメタン (10.0mL) に溶解させた後、氷冷下、オキサリルクロリド (0.053mL, 0.60mmol)、DMF (1-drop) を加えた。室温に戻し、窒素雰囲気下で3時間攪拌した後、減圧留去した。残渣の酸クロリド体をジクロロメタン (10.0mL) に溶解させた後、ピペリジン2-エタノール (90mg, 0.70mmol)、トリエチルアミン (71mg, 0.70mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (3mg) を加えた。室温で20時間攪拌した後、氷冷水に注いだ。酢酸エチルを加え有機層を分取した後、飽和食塩水、水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥

、濾過した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝3／1）で精製して、無色油状物の2-[[3-[2-[4-イソプロピル-2-(4-トリフルオロメチル)フェニル-5-チアゾリル]-エチル]-5-メチル-1,2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオン酸 2-ピペリジノエチルエステルを得た(190mg)。このエステル体をジエチルエーテル(4.0mL)に溶解させた後、塩化水素-ジエチルエーテル溶液を加えた。析出した結晶を濾取することで標題化合物を160mg得た。(収率51%)

白色結晶

mp 75-80°C

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ : (フリー体)

- 1. 24(d, 6H, J=7Hz),
- 1. 3-1. 4(m, 2H),
- 1. 5-1. 6(m, 4H)
- 1. 68(s, 6H),
- 2. 26(s, 3H),
- 2. 3-2. 4(m, 4H),
- 2. 55(t, 2H, J=6Hz),
- 3. 04(m, 1H),
- 3. 23(t, 2H, J=8Hz),
- 3. 34(t, 2H, J=8Hz),
- 4. 31(t, 2H, J=6Hz),
- 6. 86(s, 1H),
- 7. 23(s, 1H),
- 7. 65(d, 2H, J=9Hz),
- 8. 00(d, 2H, J=9Hz).

#### 実施例 11 薬理実験 1

##### PPAR $\alpha$ , $\gamma$ , $\delta$ 活性化能の測定(1)

試験化合物〔実施例1~4〕のPPAR $\alpha$ 、 $\gamma$ 及び $\delta$ 活性化能を以下のように測定した。

##### I. 測定方法

### 1) 材料

アフリカミドリザル腎線維芽細胞 (CV-1細胞) は、東北大学加齢医学研究所 医用細胞資源センターより入手した。すべての試験化合物は、ジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、最終DMSO濃度 0.1% で試験に用いた。

### 2) プラスミド

受容体発現プラスミド (GAL4-hPPAR $\alpha$  LBD、GAL4-hPPAR $\gamma$  LBD、GAL4-hPPAR $\delta$  LBD)、レポータープラスミド (UASx4-TK-LUC)、 $\beta$ -ガラクトシダーゼ発現プラスミド ( $\beta$ GAL) はKliwer, S. A. 他, ((1992) Nature, 358: 771-774) と同様のものを使用した。

### 3) トランスフェクション

CV-1細胞を1ウェル当たり  $2 \times 10^5$  個の細胞濃度で、24ウェル培養プレートに播き、24時間、4%胎児ウシ血清 (FCS) 添加OPTI-MEM I Reduced Serum Medium (Life Technologies)  $500 \mu\text{l}$  /wellで培養した。その後、血清無添加のOPTI-MEMで細胞を洗い、DNA含有溶液〔1ウェル ( $250 \mu\text{l}$  添加溶液) 当たり、以下の成分を含有するもの;  $0.03 \mu\text{g}$  のGAL4-hPPAR $\delta$  LBD,  $0.25 \mu\text{g}$  のUASx4-TK-LUC,  $0.35 \mu\text{g}$  の $\beta$ GAL、 $2 \mu\text{l}$  のリポフェクション試薬DMRIE-C (Life Technologies)、これらをOPTI-MEMに溶解し、室温で30分間静置したもの〕を添加して、 $37^\circ\text{C}$  で5時間培養した。

### 4) 試験化合物添加による細胞処理

DNA含有溶液を除き、試験化合物 (終濃度:  $10^{-6}$  Mになるように100%DMSOに溶解したもの) を含む4%FCS-OPTI-MEM  $500 \mu\text{l}$  に新たに交換してさらに40時間、 $37^\circ\text{C}$  で培養した。

### 5) レポーター遺伝子発現レベルの測定

培地を除き、PBSで2回洗った後、凍結融解を1回行い、1ウェル当たり、ルシフェラーゼ活性測定用可溶化緩衝液 ( $25 \text{mM}$  Tris- $\text{PO}_4$  (pH 7.8), 15%v/v Glycerol, 2%CHAPS, 1%Lecithin, 1%BSA



、4mM EGTA (pH 8.0)、8mM  $MgCl_2$ 、1mM DTT) 100  $\mu$ l を添加して、室温で10分間放置した。そのうちの20  $\mu$ l を96ウェル測定用プレートに分取して、ルシフェラーゼ基質溶液100  $\mu$ l (ピッカジーン; ニッポンジーオン社製) を添加し、MLR-100型マイクロルミノリーダー (コロナ電気社製) を用いて、1秒間の発光量 (ルシフェラーゼ活性) を求めた。ルシフェラーゼ遺伝子の添加と同時に加えておいた  $\beta$  GAL の細胞内導入による活性発現量を測定し、化合物添加によるルシフェラーゼ活性の変動を導入遺伝子のトランスフェクション効率で補正した。 $\beta$ -ガラクトシダーゼ活性の測定方法は、50  $\mu$ l の可溶化試料を別な96ウェルプレートに分取し、ONPG (2-ニトロフェニル- $\beta$ -D-ガラクトピラノシド) 溶液100  $\mu$ l を添加して、室温で5分間インキュベートした。反応停止液 (1M炭酸ナトリウム溶液) 50  $\mu$ l を加え、414nmの吸光度を測定した。溶媒として用いたDMSO (0.1%濃度) のみで処理した細胞のルシフェラーゼ活性値 (コントロール値) を0%に、対照薬 (PPAR $\alpha$ :  $10^{-4}$ M WY-165041, PPAR $\gamma$ :  $10^{-5}$ M Rosiglitazone、PPAR $\delta$   $10^{-4}$ M L-165041) で処理した細胞のルシフェラーゼ活性値を100%として、相対的なPPAR活性化能を算出した。

## II. 試験結果

試験結果を表25に示す。

【表25】

	$\alpha$	$\gamma$	$\delta$
実施例1	0.1	9.4	76.9
実施例2	8.0	3.2	67.8
実施例4	85.0	9.5	59.9

表25から明らかなように、実施例化合物は優れたPPARの活性化作用を示した。

特に、実施例 1 及び 2 から得られた化合物は選択的な PPAR  $\delta$  の活性化作用を示した。

## 実施例 12 薬理実験 2

### PPAR $\alpha$ 、 $\gamma$ 、 $\delta$ 活性化能の測定 (2)

実施例 5 ～ 10 の化合物に関し、実施例 11 と同様な方法で PPAR  $\alpha$ 、 $\gamma$ 、 $\delta$  活性化能を測定し、その結果を表 26 に示す。

【表 26】

試験化合物	$\alpha$	$\gamma$	$\delta$
実施例 5	0	0	75
実施例 6	0	0	54
実施例 7	0	0	63
実施例 8	0	0	61
実施例 9	0	0	86
実施例 10	3	2	75
GW-2433	64	7	52
GW-501516	0	1	90

PPAR 活性化能：対照薬を 100% とした時の相対値

PPAR  $\alpha$ 、 $\gamma$ 、 $\delta$  活性化能の測定は試験化合物濃度が  $10^{-7}$  M の値、

ただし、実施例 5、6、7 の  $\delta$  活性のみ  $10^{-8}$  M の値

対照薬：

$\alpha$  WY-14643  $10^{-4}$  M

$\gamma$  rosiglitazone  $10^{-5}$  M

$\delta$  L-165041  $10^{-4}$  M

表 2 6 から明らかなように、実施例 6 ～ 1 0 から得られた化合物は優れた選択的な P A R  $\delta$  の活性化作用を示した。

### 実施例 1 3 薬理実験 3

#### HDL コレステロール増加作用の測定

##### (試験方法)

HDL コレステロール増加作用を遺伝的肥満マウスである d b / d b マウスを用いて検討した。d b / d b マウス (1 0 週齢) を血清中 HDL コレステロール量を基準に群分けし、1 % メチルセルロース溶液に懸濁した本発明化合物 (後期の各実施例により合成した化合物) 及び G W - 5 0 1 5 1 6 を 1 日 2 回、1 週間経口投与した。コントロール (薬物非投与群) には 1 % メチルセルロース溶液を同じく経口投与した。最終投与 1 6 時間後に採血し、血清中 HDL コレステロール量を測定した。測定はコレトリコンボ (株式会社ヘレナ研究所) を用いたアガロース電気泳動法で求めたアポ蛋白コレステロール比率を、ピュアオート T C H O (第一化学薬品) を用いた酵素法により、自動分析装置 (7 0 6 0 E 型、株式会社日立製作所製) にて求めた総コレステロール量に代入して計算した。

##### (結果)

各化合物投与群の血清中 HDL コレステロール量を求め、その値のコントロールに対する割合 (パーセント) を計算しその結果を表 2 7 に示す。

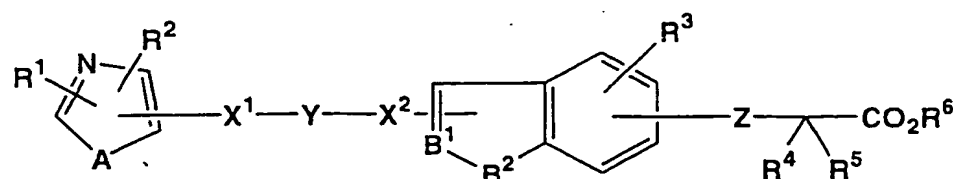
【表 2 7】 HDL コレステロール増加作用

試験化合物	投与量 (m g / k g / b . i . d)	HDL コレステロール増加率 (コントロールに対する%)
実施例 6	1 0	1 6 4
G W - 5 0 1 5 1 6	1 0	1 4 9

表 2 7 から明らかなように、実施例 6 から得られた化合物は優れた HDL コレステロール増加作用を示した。

## 請 求 の 範 囲

## 1. 次の一般式 (I)、



(式中、AはO、S又はNR<sup>7</sup>を表し、

ここで、R<sup>7</sup>は水素原子又は炭素数1～8のアルキル基を表し、

B<sup>1</sup>はCW又はNを表し、

ここで、Wは水素原子又は結合手を表し、

B<sup>2</sup>はO、S又はNR<sup>8</sup>を表し、

ここで、R<sup>8</sup>は水素原子又は炭素数1～8のアルキル基を表し、

X<sup>1</sup>及びX<sup>2</sup>はO、S、NH、NHC(=O)、C(=O)、C(=N-OR<sup>9</sup>)、CH(OR<sup>10</sup>)、C=C、C≡C、又は結合手を表し、

ここで、R<sup>9</sup>及びR<sup>10</sup>は水素原子又は炭素数1～8のアルキル基を表し、

Yは置換基として炭素数1～8のアルキル基又は1～3個のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基を有していても良い炭素数1～8のアルキレン鎖を表し、

ZはNH、O又はSを表し、

R<sup>1</sup>は置換基として炭素数1～8のアルキル基、炭素数1～8のアルコキシ基、1～3個のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、水酸基、ニトロ基、アミノ基、フェニル基、ビリジル基、若しくはハロゲン原子から選ばれる基若しくは原子を有していても良いアリール基又は環形成原子として1～3個の窒素原子、酸素原子若しくは硫黄原子から選ばれるヘテロ原子と残りの炭素原子からなる5～8員環の複素環基(さらにこの複素環にはベンゼン環が縮合していても良い)を表し、

R<sup>2</sup>は炭素数2～8のアルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換された炭素数1～

8のアルキル基、炭素数3～7のシクロアルキル基、炭素数2～8のアルケニル基、若しくは炭素数2～8のアルキニル基、又は置換基として炭素数1～8のアルキル基、炭素数1～8のアルコキシ基、1～3個のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、水酸基、ニトロ基、アミノ基、フェニル基、ビリジル基、若しくはハロゲン原子から選ばれる基若しくは原子を有していても良いアリール基で置換されたアルキル基（アルキル部分の炭素数は1～4）若しくは5～8員環の複素環で置換されたアルキル基（複素環は環形成原子として1～3個の窒素原子、酸素原子又は硫黄原子から選ばれるヘテロ原子と残りの炭素原子からなり、そしてアルキル部分の炭素数は1～4）を表し、

$R^3$  はハロゲン原子、トリフルオロメチル基、炭素数1～8のアルキル基、炭素数2～8のアルケニル基、又は炭素数2～8のアルキニル基を表し、

$R^4$  及び  $R^5$  は水素原子、炭素数1～8のアルキル基、又は1～3個のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基を表し、

そして、 $R^6$  は水素原子、アミノ基で置換された炭素数1～8のアルキル基、炭素数1～8のアルキル基、又はアルカリ金属を表す。

但し、Z及び $R^3$  はベンゼン環と結合し、 $X^2$  はベンゼン環とは結合していない。) で表される化合物又はその塩。

2.  $R^1$  がオキサゾール環、チアゾール環又はイミダゾール環の2位に結合している請求の範囲第1項記載の化合物又はその塩。

3.  $B^1$  がNで、 $B^2$  がOである請求の範囲第1又は2項記載の化合物又はその塩。

4.  $R^6$  が水素原子である請求の範囲第1～3項の何れかの項に記載の化合物又はその塩。

5.  $X^2$  が結合手である請求の範囲第1～4項の何れかの項に記載の化合物又はその塩。

6.  $X^1$  が結合手である請求の範囲第1～5項の何れかの項に記載の化合物又はその塩。

7.  $R^1$  が置換基として炭素数1～8のアルキル基、炭素数1～8のアルコキシ基、1～3個のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、水酸基、ニトロ基、アミノ基、フェニル基、ビリジル基、若しくはハロゲン原子から選ばれる基若しくは原子

を有するアリール基である請求の範囲第 1 ～ 6 項の何れかの項に記載の化合物又はその塩。

8.  $R^2$  が炭素数 2 ～ 8 のアルキル基である請求の範囲第 1 ～ 7 項の何れかの項に記載の化合物又はその塩。

9.  $R^3$  が炭素数 1 ～ 8 のアルキル基又は炭素数 2 ～ 8 のアルケニル基である請求の範囲第 1 ～ 8 項の何れかの項に記載の化合物又はその塩。

10. 請求の範囲第 1 ～ 9 項の何れかの項に記載の化合物又はその塩を有効成分として含有するヘルオキシソーム増殖剤応答性受容体  $\delta$  の活性化剤。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/10472

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D413/06, 417/06, A61K31/423, 31/427, 31/454, A61P3/04,  
3/06, 3/10, 9/00, 9/10, 19/10, 25/28, 29/00, 35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D413/06, 417/06, A61K31/423, 31/427, 31/454, A61P3/04,  
3/06, 3/10, 9/00, 9/10, 19/10, 25/28, 29/00, 35/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS, REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 01/79197 A1 (NIPPON CHEMIPHAR CO., LTD.), 25 October, 2001 (25.10.01), & JP 2001-354671 A	1-10
A	WO 00/23442 A1 (ONO PHARM. CO., LTD.), 27 April, 2000 (27.04.00), & AU 9956471 A & EP 1122255 A1 & KR 2001080144 A	1-10
A	WO 96/20925 A1 (TORAY IND., INC.), 11 July, 1996 (11.07.96), & AU 9643572 A & EP 751126 A1 & CN 1148381 A & FI 9603477 A & NO 9603706 A & CA 2188374 A & US 6043264 A	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"I" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
26 November, 2002 (26.11.02)

Date of mailing of the international search report  
10 December, 2002 (10.12.02)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO2/10472

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>1</sup> C07D413/06, 417/06, A61K31/423, 31/427, 31/454, A61P3/04, 3/06, 3/10, 9/00, 9/10, 19/10, 25/28, 29/00, 35/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>1</sup> C07D413/06, 417/06, A61K31/423, 31/427, 31/454, A61P3/04, 3/06, 3/10, 9/00, 9/10, 19/10, 25/28, 29/00, 35/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CAPLUS, REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX	WO 01/79197 A1 (NIPPON CHEMIPHAR CO., LTD.) 2001. 10. 25 & JP 2001-354671 A	1-10
A	WO 00/23442 A1 (ONO PHARM. CO., LTD.) 2000. 04. 27 & AU 9956471 A & EP 1122255 A1 & KR 2001080144 A	1-10
A	WO 96/20925 A1 (TORAY IND., INC.) 1996. 07. 11 & AU 9643572 A & EP 751126 A1 & CN 1148381 A & FI 9603477 A & NO 9603706 A & CA 2188374 A & US 6043264 A	1-10

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

26. 11. 02

国際調査報告の発送日

10.12.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

4 P

9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490